



**Arzneimittelkommission  
der deutschen Ärzteschaft**

Alle Artikel werden von der Redaktion dahingehend überprüft, ob ein Interessenkonflikt vorliegen könnte. Darüber hinaus werden alle Autoren routinemäßig nach evtl. vorhandenen Interessenkonflikten befragt. Sollte sich ein solcher ergeben, würde dies am Ende der entsprechenden Arbeit vermerkt.

## Impressum

### Herausgeber:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft  
Prof. Dr. med. W.-D. Ludwig (Vorsitzender)

### Wissenschaftlicher Beirat:

Dr. med. J. Bausch,  
Dr. med. K. Ehrenthal,  
Frau Prof. Dr. med. U. Gundert-Remy,  
Prof. Dr. med. R. Lasek,  
Prof. Dr. med. B. Müller-Oerlinghausen,  
Prof. Dr. med. U. Schwabe,  
M. Voss, Arzt,  
Vorstand der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

### Chefredakteur:

Prof. Dr. med. D. Höffler

### Stellvertretender Chefredakteur:

Dr. med. M. Zieschang

### Anschrift der Redaktion:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft  
Postfach 12 08 64  
10598 Berlin  
Telefon: 0 30 / 40 04 56-5 00  
Telefax: 0 30 / 40 04 56-5 55  
E-Mail: avp@akdae.de  
www.akdae.de  
ISSN 0939-2017

### Realisation und Vertrieb:

Triple MPR Group GmbH, Postfach 19 01 30,  
D-53037 Bonn, Telefon: 0228/2423545,  
Telefax: 0228/224511

Druck: Franz Paffenholz GmbH, Bornheim

### Abonnement:

Die Schutzgebühr des Jahresabonnements für 4–6 x AVP einschl. Sonderhefte Therapieempfehlungen beträgt EUR 39,- (für Studenten: EUR 19,-; Nachweis erforderlich). Ihre Abo-Anforderung richten Sie bitte an die Arzneimittelkommission [abo@akdae.de](mailto:abo@akdae.de). Bezug im Jahresabonnement, Kündigung zum Jahresende.

Wir möchten darauf hinweisen, dass die in „Arzneiverordnung in der Praxis“ erscheinenden Publikationen prinzipiell den Charakter von Autorenartikeln – wie in jeder anderen Zeitschrift – haben. Für die Richtigkeit und Vollständigkeit der Angaben zur Dosierung und auch zu den Preisen kann keine Gewähr übernommen werden. Trotz sorgfältiger Recherche bitten wir Sie dringend, die aktuellen Angaben des jeweiligen Herstellers zu beachten. Die gemäß Arzneimittel-Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses zu veröffentlichenden **Therapieempfehlungen** in ihrer aktuellen Fassung werden als solche gekennzeichnet.

© Alle Rechte vorbehalten. AkdÄ, Berlin 2008



Arzneiverordnung in der Praxis  
ist Mitglied der International  
Society of Drug Bulletins  
([www.isdbweb.org](http://www.isdbweb.org))

## Das aktuelle Thema

Fünfzig Jahre Psychopharmaka

Seite 110

## Therapie aktuell

Antipsychotika bei aggressivem Verhalten von Patienten mit geistiger Behinderung Seite 112

Die Behandlung der idiopathischen Fazialisparese – heute Seite 113

Differenzierte Behandlung des chronischen Juckreizes Seite 115

Vermeidet Metformin eine Gewichtszunahme unter atypischen Antipsychotika? Seite 117

Die Behandlung des Croup Seite 118

Neue Therapiemöglichkeiten für das metastasierende Nierenzellkarzinom Seite 119

Der Nutzen der Cholesterinsenkung beim Diabetes Seite 120

Behandlung von Kopfläusen und Krätzemilben Seite 121

Antiangiogenetische Therapie zur Behandlung der neovaskulären („feuchten“) altersabhängigen Makuladegeneration Seite 123

Rituximab beim Pemphigus Seite 126

## Arzneimittel – kritisch betrachtet

Der NuvaRing®, eine Verhütungsmethode Seite 128

Quo vadis, Acompla® (Rimonabant)? Seite 129

## Aus der Praxis – Für die Praxis

Aut-idem oder auch: Chaos perfekt Seite 131

## In eigener Sache

Terminankündigung

Seite 132

## Fünfzig Jahre Psychopharmaka

Angesichts zunehmender Häufigkeit psychischer Störungen gehören Psychopharmaka heute in Deutschland wie auch weltweit zu den meistverordneten Medikamenten. Sie nehmen bei uns mit einem Jahresumsatz von über 2 Mrd. Euro und etwa 70 Millionen Verordnungen Platz zwei unter den meistverordneten Arzneimittelgruppen mit einem Umsatzanteil von knapp 8 % ein (1). Die jährliche Prävalenz des Konsums psychotroper Arzneimittel in Deutschland liegt bei ca. 6 % der Bevölkerung (zum Vergleich Italien 14 %, Frankreich 21 %).

Die Einteilung der Psychopharmaka erfolgt heute zumeist in folgende Gruppen:

- Antidepressiva
- Stimmungsstabilisierer (Moodstabilizer, Phasenprophylaktika)
- Neuroleptika/Antipsychotika
- Tranquilizer (Anxiolytika)
- Hypnotika
- Antidementiva/Nootropika
- Psychostimulanzien
- Entzugs- und Entwöhnungsmittel. D.h. Substanzen zur Behebung von Entzugssymptomen und zur Erleichterung der Entwöhnung von Suchstoffen wie Alkohol, Nikotin, Heroin.

Im weiteren Sinne können auch Parkinsonmittel, Antiepileptika, Sexualtherapeutika und Mittel zur Gewichtsreduktion zu den Psychopharmaka gezählt werden.

In den letzten Jahren erfolgte eine überproportionale Zunahme der Verordnung von Psychopharmaka, hauptsächlich von Antidepressiva (in den letzten 15 Jahren vervierfacht!) und dem zur Therapie des ADHS eingesetzten Psychostimulanz Me-

thylphenidat (Ritalin®, Generika). Trotz der Überalterung der Bevölkerung blieb die Verordnung von Antidementiva auf niedrigem Niveau konstant, während die Verordnung von Benzodiazepin-Tranquilizern und Hypnotika deutlich zurückging (siehe Abbildung).

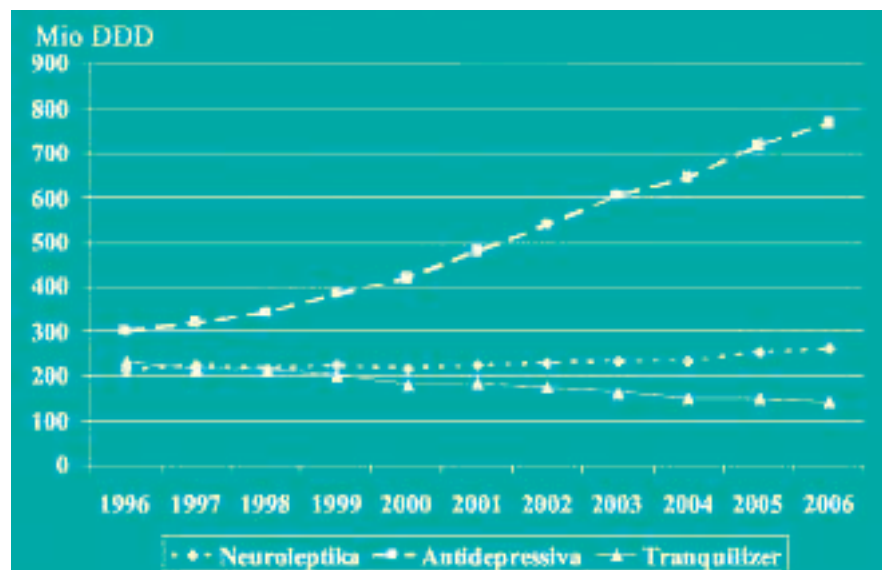
### Historischer Abriss

Schon in der Antike wurden psychotrope Substanzen in der Therapie psychischer Erkrankungen eingesetzt. Aus medizinhistorischer Sicht liegt der Beginn der naturwissenschaftlich fundierten, „modernen“ Psychopharmakologie etwa um 1850, als das erste synthetische Sedativum Chloralhydrat zur Anwendung in Klinik und Praxis kam. Um 1900 begann die Ära der Barbitursäuren, der Barbiturat-Dauerschlaf nach Klaesi etablierte sich seit den 20er Jahren als Behandlungsmethode. Der australische Psychiater Cade nahm an, dass endogene Psychosen (Manien) durch eine Selbstvergiftung mit Harnstoff oder Harnsäure verursacht sind und setzte Lithiumsalze 1949 zur Sedierung bei Manie und bei Anfallskranken ein, unter der Vorstellung, dass es zu einer verstärkten Ausscheidung der toxischen Harnsäure käme.

Die meisten Psychiater hielten es allerdings noch bis 1950 kaum für möglich, komplexe psychische Störungen erfolgreich medikamentös zu behandeln. Die Entdeckung und Entwicklung der Psychopharmaka basiert im wesentlichen auf „glücklichen Zufällen“ (engl. serendipity), positiver formuliert auf genialer Intuition durch Einzelfallbeobachtung: 1952 stellten Delay und Deniker in Paris fest, dass das als Antihistaminikum konzipierte Phenothiazin Chlorpromazin (Megaphen®) antipsychotische Wirkungen entfaltete. Bei der Behandlung von Tuberkulose-Patienten mit dem Monoaminooxidasehemmer Iproniazid wurde eine deutliche Stimmungsaufhellung beobachtet. Der Schweizer Psychiater R. Kuhn beschrieb 1957 durch kasuistische Beobachtungen die antidepressive Wirkung von Imipramin (Tofranil®), das im Rahmen einer klinischen Prüfung als Neuroleptikum mangels antipsychotischer Wirkung bereits abgeschrieben worden war.

P. Janssen entdeckte 1958 Haloperidol, die „Muttersubstanz“ der Butyrophenone als neue Klasse der Neuroleptika. In den Folgejahren bewirkte die Einführung der Psychopharmakotherapie vor allem in den

Abbildung 1.: Verordnungen nach Psychopharmaka-Gruppen von 1996 bis 2006 [mod. nach Schwabe und Paffrath (1)]



Kliniken eine „Revolution“: Die nun mögliche erfolgreiche Behandlung schizophrener und affektiver Psychosen schuf die Voraussetzung für soziotherapeutische Maßnahmen und sozialpsychiatrische Fortschritte. Binnen zehn Jahren kam es zu einer völligen Veränderung der Psychiatrie. Die Zahl der Betten in den Landesnervenkliniken konnte drastisch reduziert werden, zum Beispiel reduzierte sich die Zahl psychiatrischer Krankenhausbetten zwischen 1970 und 2003 um ca. 67 %.

Ebenfalls 1958 meldete L. Sternbach nach erfolgter Synthese das Patent für Benzodiazepine an, 1960 wurde als erstes Derivat Chlordiazepoxid (Librium®) eingeführt, drei Jahre später folgte Diazepam (Valium®), das in den 70er Jahren zum am häufigsten verschriebenen Medikament wurde. In den Folgejahren gab es eine Vielzahl von Neueinführungen durch Molekülvariationen mit zum Teil nur marginalen Verbesserungen (oder auch nur „Prodrugs“), nach Entdeckung des Benzodiazepin-Rezeptors wurde ein spezifischer Benzodiazepinrezeptor-Antagonist (Flumazenil) entwickelt.

In den darauffolgenden Jahren fand in der Psychopharmakologie eine „stürmische“ Entwicklung und die Einführung substantieller Arzneimittelinnovationen statt. Eingeführt wurden unter anderem Clomethiazol, Lithium, das erste atypische Neuroleptikum Clozapin, in den 80er Jahren die ersten Serotonin-selektiven Antidepressiva (SSRIs). In Anbetracht des Missbrauchsrisikos von Benzodiazepinen wurden Anfang der 90er Jahre die Non-Benzodiazepinhypnotika Zopiclon und Zolpidem eingeführt. Zu den neueren psychopharmakologischen Therapieansätzen zählten Antidementiva vom Typ der Acetylcholinesterasehemmer und NMDA-Rezeptorantagonisten sowie die Anticraving-Substanz Acamprosat. Kontrollierte klinische Studien mit Phytopharmaka belegten, dass Hypericum-Extrakt (Johanniskraut) hoch dosiert antidepressive Wirkeigenschaften und Ginkgo-Biloba bei Hirnleistungsstörungen/Demenzen gewisse Wirkeffekte aufweisen (2;3) (Übersicht siehe Tabelle), ohne dass jedoch ihre Wirksamkeit in diesen Indikationen hinreichend belegt ist.

**Tabelle: Meilensteine in der Geschichte der Psychopharmaka**

1952	Bericht über die antipsychotische Wirkung von Chlorpromazin (Megaphen®)
1957	Beschreibung der antidepressiven Wirksamkeit von Imipramin (Tofranil®)
1958	Entdeckung von Haloperidol (Haldol®) Erster Monoaminoxidasehemmer Marsilid
1960	Einführung von Chlordiazepoxid (Librium®) als erstes Benzodiazepin
1962	Einführung des Monoaminoxidasehemmers Tranylcypromin (Jatrosom®) und des Standard-Antidepressivums Amitriptylin (Saroten®)
1963	Einführung von Diazepam (Valium®)
1965	Clomethiazol (Distraneurin®) zur Alkoholentzugstherapie (Delir)
1967	Klinische Einführung von Lithium (Quilonum®)
1968	Fluphenazin – erstes Depot-Neuroleptikum
1972	erstes atypisches Neuroleptikum/Antipsychotikum ohne extrapyramidal-motorische Symptome (EPMS) : Clozapin (Leponex®) Einführung von Lorazepam (Tavor®)
1982	erster Selektiver Serotonin-Rückaufnahme-Hemmer (SSRI; Zimelidin)
1984	Einführung des SSRI Fluvoxamin (Fevarin®)
1988/ 1990	Einführung von Fluoxetin („Happy Pill Prozac“) und Risperidon als atypisches Neuroleptikum
1991	Einführung der Hypnotika Zopiclon und Zolpidem (Ximovan®, Stilnox®)
1993	erster Acetylcholinesterasehemmer zur Demenztherapie: Tacrin (Cognex®)
1996	Einführung selektiver serotonerger und noradrenerger („dualer“) Antidepressiva: Venlafaxin (Trevilor®) und Mirtazapin (Remergil®) Alkoholentwöhnungsmittel Acamprosat (Campral®)

## Entwicklung im 21. Jahrhundert

Etwa seit dem Jahr 2000 mit Etablierung und Propagierung der Diagnose ADHS (Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung) bei Kindern und Erwachsenen vervielfachte sich die Verordnung des Psychostimulans Methylphenidat. Johanniskraut wurde zeitweilig zum meistverordneten Antidepressivum. Abgesehen von der Entwicklung selektiv noradrenerger und/oder serotonerger Antidepressiva und weiterer atypischer Antipsychotika wie Olanzapin, Quetiapin, Amisulprid und Aripiprazol standen jetzt nicht echte Innovationen sondern neue Indikationen etablierter Substanzen im Zentrum des Interesses: Für nicht-selektive und selektive Antidepressiva konnten Wirksamkeitsnachweise bei Angst-, Panik- und Zwangsstörungen sowie bei chronischen Schmerzsyndromen erbracht werden, Antiepileptika wie Carbamazepin, Pregabalin und Valproat etablierten sich in der Therapie der akuten Manie und als Stimmungsstabilisierer (Moodstabilizer) in der Rückfallverhütung bipolarer affektiver Erkrankungen. Für letztere kommen neuerdings auch atypi-

sche Antipsychotika wie Olanzapin und Quetiapin zum Einsatz.

## Wertung

Die Wirksamkeit von Psychopharmaka ist unbestritten, sie spielen in der Behandlung psychischer Erkrankungen eine zentrale Rolle. Je nach Standpunkt wird ihre Wirkstärke allerdings unterschiedlich eingeschätzt – mit einer NNT von ca. 10 ist sie im Vergleich mit vielen anderen Medikamenten als adäquat einzuschätzen. Sie sind psychotherapeutischen Interventionen mindestens gleichwertig. Die Wirksamkeit ist allerdings diagnose- und schweregradabhängig, in Anbetracht hoher Placeboeffekte sind zum Beispiel Antidepressiva bei leichtgradigen Depressionen kaum wirksamer.

## Ausblick

Die Mehrzahl der Psychopharmaka-Verordnungen erfolgt heute nicht durch Psychiater/Nervenärzte. Mehr denn je ist die Indikationsstellung und die Verordnungsdauer zentrales Thema der Psychopharmakotherapie. Die Forschung

konzentriert sich auf die Entwicklung spezifischerer Therapeutika basierend auf Molekulardiagnostik u. a. mittels Genotypisierung. Beispiele sind Corticotropin-Releasing Hormonrezeptor-Antagonisten in der Antidepressivaforschung. Individuelle Genvariationen könnten mittels Genexpressionsprofilen als Biomarker fungieren und so das Ansprechen auf ein Antidepressivum anhand des Genotyps ermöglichen.

Als Gefahr am Horizont verdient das psychopharmakologische Enhancement (Neuroenhancement) Beachtung: Im Sinne der Lifestyle-Bewegung werden Psychopharmaka zunehmend insbesondere in den USA zur „künstlichen Verbesserung der menschlichen Natur“ außermedizinisch eingesetzt zum Beispiel zur Verbesserung kognitiver Leistungen oder zur allgemeinen Stimmungsaufhellung. Dies impliziert eine Aufweichung der Grenzen zwischen medizinischer Therapie und individuellem Lifestyle, letztendlich Eingriffe in die personale Identität.

Analog zu Psychotherapie-Verfahren befindet sich die Psychopharmakotherapie im ständigen Wandel, Weiterentwicklungen sind heute hauptsächlich hypothesengeleitet unter dem Primat von Kosten-Nutzen-Bewertungen. Die kli-

nisch-praktische Nutzung hängt nicht zuletzt von den Rahmenbedingungen des Gesundheitssystems ab.

## Literatur

1. Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.): Arzneiverordnungs-Report 2006. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2007.

2. Ayd FJ, Jr.: Invited ACNP Lecture. The early history of modern psychopharmacology. Neuropsychopharmacology 1991; 5: 71–84.

3. Schott H, Tölle R: Historischer Abriss: Geschichte der Psychopharmaka. In: Riederer P, Laux G (Hrsg.): Grundlagen der Neuro-Psychopharmakologie. 2. Aufl., Wien, New York: Springer-Verlag, 2008.

*Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. Gerd Laux  
Wasserburg/München  
g.laux-isk@t-online.de oder  
gerd.laux@inn-salzach-klinikum.de*

## FAZIT

Die Entwicklungsgeschichte der Psychopharmaka ist geprägt durch „zufällige Entdeckungen“ und akribische Einzelfallbeobachtungen. Grundpfeiler bis heute sind die vor 50 Jahren eingeführten Antidepressiva und Neuroleptika wie Amitriptylin und Haloperidol und Benzodiazepin-Rezeptoragonisten. Neue innovative Substanzklassen sind Stimmungsstabilisierer, Antidementiva, Entwöhnungsmittel und Psychostimulanzien. Die Weiterentwicklung von Antidepressiva und Neuroleptika/Antipsychotika ist durch

die hypothesengeleitete Entwicklung selektiv wirksamer Substanzen gekennzeichnet und das Bemühen um Nebenwirkungsminimierung. Immer aufwändigere Entwicklungs- und Zulassungsprozesse haben Innovationen verlangsamt, Profit- und Marketingaspekte zur Einführung zahlreicher Scheininnovationen (Me-too-Präparate) geführt. Angesichts der großen Bedeutung psychischer Erkrankungen ist die Weiterentwicklung wirksamer Psychopharmaka von immenser gesellschaftlicher Relevanz.

## Therapie aktuell

### Antipsychotika bei aggressivem Verhalten von Patienten mit geistiger Behinderung

Neben Intelligenzminderung und Reduktion sozialer Fähigkeiten treten bei Patienten mit geistiger Behinderung auch zum Teil schwere Verhaltensstörungen auf. In der Therapie dieser Verhaltensstörungen, insbesondere bei aggressivem oder autoaggressivem Verhalten, werden in der klinischen Praxis häufig Antipsychotika (Neuroleptika) eingesetzt. Dies erfolgt bei etwa 22–45 % der stationär und 20 % der ambulant behandelten Patienten mit geistiger Behinderung. Trotz des breiten Einsatzes

von Antipsychotika existieren nur unzureichende Daten bzgl. der Wirksamkeit und Sicherheit in dieser Indikation. Eine systematisch durchgeführte Übersicht (1) kam anhand acht randomisiert-kontrollierter Studien, in denen Antipsychotika gegen Placebo getestet wurden, zu dem Ergebnis, dass bei der bestehenden Datenlage keine klare Aussage darüber getroffen werden kann, ob Antipsychotika mental retardierten Patienten mit aggressiver Verhaltensstörung eher schaden oder nützen.

In einer randomisierten kontrollierten Studie (2) wurden erneut Antipsychotika gegen Placebo bezüglich dieser Indikation getestet. Eingeschlossen wurden 86 geistig behinderte, nicht-psychotische Patienten mit aggressiver Verhaltensstörung. Die gegen Placebo (n = 29) getesteten Antipsychotika waren Haloperidol (n = 28) und Risperidon (n = 29). Obwohl in allen drei Gruppen eine Verbesserung des aggressiven Verhaltens festgestellt werden konnte, war diese in der Placebogruppe am größten.

Auch bezüglich anderer Verhaltensauffälligkeiten, Veränderungen der Lebensqualität, globale Veränderungen des Befundes oder Nebenwirkungen gab es zwischen den einzelnen Gruppen keine signifikanten Unterschiede. Die in der Studie verwendeten Dosierungen waren relativ niedrig, da man beim Design der klinischen Erfahrung folgte, geistig behinderte Patienten könnten bei üblichen, höheren Dosierungen eher Nebenwirkungen entwickeln als Patienten mit anderen psychiatrischen Erkrankungen.

Die Autoren der Studie weisen darauf hin, dass die Ergebnisse den Einsatz von Antipsychotika bei Verhaltensstörungen bei mental Retardierten nicht prinzipiell in Frage stellen, aber den breiten Einsatz dieser Substanzen, vor allem auch mit niedrigen Dosierungen, nicht rechtfertigen.

Eine weitere, weitaus größere Patientengruppe, bei der Verhaltensstörungen, auch aggressiver Art, regelmäßig auftreten, ist die Gruppe der Demenzpatienten. Auch hier werden klassische und neuere Antipsychotika verordnet, teilweise in höheren Dosierungen, auch hoch- und niedrigpotente Neuroleptika gemischt. Es konnte gezeigt werden (3), dass bei Patienten mit M. Alzheimer die Nebenwirkungen von Antipsychotika den möglichen Nutzen aufheben, das Nutzen-Risiko-Verhältnis war in der Placebogruppe am besten. Die gegen Placebo verwendeten Antipsychotika in dieser Gruppe waren Olanzapin, Quetia-

pin und Risperidon, eingeschlossen wurden 421 Patienten mit M. Alzheimer, die an psychotischen Symptomen, aggressivem Verhalten oder Agitation litten. Schon 2005 warnte die FDA (4) vor dem Einsatz von sogenannten atypischen Antipsychotika bei Demenzpatienten mit Verhaltensstörungen. In mehreren plazebokontrollierten Studien stieg das Sterblichkeitsrisiko bei den sogenannten Atypika auf 4,5 % gegenüber 2,6 % unter Placebo (NNH = number needed to harm: 53). Die FDA ging davon aus, dass diese Ergebnisse auf alle Atypika übertragbar seien. Eine jüngst im August 2008 veröffentlichte Arbeit (5) zeigte schließlich für den Einsatz bei Demenzerkrankten ein für alle Antipsychotika, ob klassisch oder atypisch, ähnlich hohes Risiko cerebrovaskulärer Ereignisse.

### Literatur

1. Brylewski J, Duggan L: Antipsychotic medication for challenging behaviour in people with learning disability. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; Issue 3: CD000377.
2. Tyrer P, Oliver-Africano PC, Ahmed Z et al.: Risperidone, haloperidol, and placebo in the treatment of aggressive challenging behaviour in patients with intellectual disability: a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 57–63.
3. Schneider LS, Tariot PN, Dagerman KS et al.: Effectiveness of atypical antipsychotic drugs in patients with Alzhei-

mer's disease. *N Engl J Med* 2006; 355: 1525–1538.

4. FDA: FDA Public Health Advisory: Deaths with antipsychotics in elderly patients with behavioral disturbances: <http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/antipsychotics.htm>. Date created: April 11, 2005. Zuletzt geprüft: 19. September 2008.

5. Ian J Douglas and Liam Smeeth; Exposure to antipsychotics and risk of stroke: self controlled case series study; *BMJ*. 2008 Aug 28;337:a1227. doi: 10.1136/bmj.a1227

*Dr. med. M. Wittmann und Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. E. Haen, Regensburg*  
[markus.wittmann@medbo.de](mailto:markus.wittmann@medbo.de)

### FAZIT

Aufgrund der aktuellen Datenlage ist der generelle Nutzen von Antipsychotika bei geistig Behinderten und Demenzpatienten mit Verhaltensstörungen sehr in Frage zu stellen. Da die hier zitierten Studien bezüglich des Nutzen-Risiko-Verhältnisses ähnliche Ergebnisse zeigten, sollte der Einsatz von Antipsychotika bei diesen Erkrankungen und vermutlich auch bei allen primär als auch sekundär hirnorganisch Erkrankten erst nach individueller Prüfung der Indikation erfolgen und der therapeutische Nutzen wie auch die Verträglichkeit im Verlauf regelmäßig überprüft werden.

## Die Behandlung der idiopathischen Fazialisparese – heute

Die periphere Fazialisparese ist eine der häufigsten Einzel-Nervenerkrankungen. In der Regel kommt es innerhalb von Stunden oder auch wenigen Tagen zu einer partiellen oder auch kompletten Lähmung der Gesichtsmuskeln einer Seite unter Einschluss der Stirnmuskulatur. Häufig beklagen die Patienten zuvor einen retroaurikulären Schmerz. Wegen eines Mitbefalls der Fasern zum M. stapedius können die Patienten über eine

Veränderung des Hörens (Klirren, Hyperakusis) klagen. Wegen Mitbefall der sensorischen Fasern, die aus dem so genannten N. intermedius in die Chorda tympani einstrahlen, kommt es in der Regel auch zu einer Geschmacksstörung in den vorderen zwei Dritteln der Zunge (wird von den Patienten nicht immer subjektiv wahrgenommen). Die Abgrenzung gegenüber einer Gesichtslähmung vom zentralen Typ (so genannte zentrale Fa-

zialisparese) ist in der Regel einfach, da die oberen Anteile des Fazialiskerngebietes im Hirnstamm nicht allein mit der kontralateralen, sondern auch mit der ipsilateralen Großhirnhälfte Verbindungen haben (Pyramidenbahn bzw. genauer Tractus cortico-pontinus). Bei der peripheren idiopathischen Fazialisparese ist also das Stirnrunzeln nicht möglich, wohl aber meist bei der zentralen. Mittels exakter klinisch neurologischer Unter-

suchung, evtl. unter Zuhilfenahme von neurophysiologischen Verfahren (magnetisch evozierte Potentiale, Elektro-neurographie) ist die Diagnose einer peripheren Fazialisparese in der Regel leicht zu stellen (1).

Die Ursachen einer peripheren Fazialisparese können vielfältig sein. Am häufigsten handelt es sich aber um die idiopathische Fazialisparese, deren Ursache letztlich unklar ist. Ein Zusammenhang mit der Reaktivierung einer Herpes-simplex-Infektion ist wiederholt unterstellt worden (2). Wenn es im Rahmen der Erkrankung zu einer Schwellung des Nerven kommt, so kann diese auf Grund der Enge in dem langen knöchernen Kanal zu einer Selbststrangulierung des Nerven führen. Diese Überlegung ist die Begründung für eine antiödematöse Therapie mit Glukokortikoiden.

Andere, insbesondere kausaler behandelbare Ursachen müssen differentialdiagnostisch ausgeschlossen werden, wobei das Ausmaß der Diagnostik entscheidend auch von der Vorgeschichte und den Begleiterkrankungen des Patienten abhängt. Eine kraniale Bildgebung (CCT mit Knochenfenster oder MRT) wird üblicherweise durchgeführt (Ausschluss Kleinhirnbrückenwinkel-Tumor, Veränderung im Felsenbein). Ohrenärztlicherseits ist ein Lokalprozess im Felsenbein, insbesondere chronisch entzündlicher Art, auszuschließen. Auch sollte der Ohrenarzt nach herpetiformen Veränderungen in der Tiefe des äußeren Gehörganges suchen (Zoster oticus). Wichtigste Differentialdiagnose, insbesondere im Spätsommer, ist die Neuroborreliose im zweiten Stadium (Meningoradikuloneuritis, Morbus Bannwarth), da hier eine antibiotische Therapie (Doxycyclin oder Cephalosporine) indiziert ist.

Zum sicheren Ausschluss einer Neuroborreliose ist die Lumbalpunktion notwendig, da in diesem Stadium der serologische Befund nicht in allen Fällen bereits positiv ist. Durch eine Lumbalpunktion erhält man zusätzlich auch Hinweise auf eine möglicherweise bestehende Meningeosis neoplastica, eine Sarkoidose oder auch eine beginnende basale Meningitis durch atypische Erreger. Hinzuweisen ist noch auf den Diabetes mellitus, der zu einer Mononeuropathie des N. Fazialis führen kann.

## Therapie

Wenn nach Ausschluss anderer Ursachen von einer idiopathischen Fazialisparese auszugehen ist, so stellt sich die Frage nach einer Kortikoidmedikation unter der Vorstellung einer abschwellenden Wirkung auf den sich strangulierenden Nerven. Die Anwendung von Prednisolon beginnend mit einer Dosis von 80 oder 100 mg pro Tag mit langsamer Reduktion über 10 Tage wird allgemein empfohlen. Da die idiopathische Fazialisparese auch ohne Therapie eine gute Prognose hat, ist die Beurteilung des Therapieeffektes nur durch große Studien zu sichern. Eine *Cochrane-Analyse* aus dem Jahre 2004 (3) kommt zu dem Schluss, dass nach randomisierten kontrollierten Studien ein signifikanter *Effekt der Kortikoidmedikation nicht nachweisbar* ist. Dennoch wird die Gabe in den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie seit langem empfohlen. Zwei neuere Studien (2;4) belegen in der Tat einen signifikanten Effekt dieser Maßnahme. Zu einer Steroidhochdosis-Therapie (z. B. 1000 mg Methylprednisolon über wenige Tage) existieren keine Studien.

Strittig ist der Einsatz von Virustatika (insbesondere Aciclovir). Hier existieren zwei

Studien mit unterschiedlichem Ergebnis. Die Studie von Hato et al. (2) unter Einsatz von Valacyclovir ergab einen positiven Effekt der zusätzlichen virustatischen Behandlung.

Zusammenfassend wird der Routine-Einsatz von Virustatika zum jetzigen Zeitpunkt nicht empfohlen.

Zur Prophylaxe gegen sekundäre Schäden an der Hornhaut durch den inkompletten Lidschluss sind folgende Maßnahmen möglich:

- Uhrglasverband, bevorzugt nachts oder
- Seitenschutzbrille, bevorzugt tagsüber in Verbindung mit
- Augensalbe (z. B. Bepanthen®) nachts oder
- künstlicher Tränenflüssigkeit am Tage.

Botulinuminjektionen in den Levator palpebrae sollten wegen hoher Kosten und negativer Wirkung auf die Tränensekretion nicht primär eingesetzt werden.

Als Maßnahme zur Verbesserung der Regeneration/Reinnervation werden aktive Bewegungsübungen vor dem Spiegel empfohlen. Eine Elektrotherapie der Gesichtsmuskeln ist wegen nicht erwiesener Wirksamkeit nicht zu empfehlen (5).

## Literatur:

1. MRC guidelines for good clinical practice in clinical trials. London: Medical Research Council, 1998.
2. Hato N, Yamada H, Kohno H et al.: Valacyclovir and prednisolone treatment for Bell's palsy: a multicenter, randomized,

## FAZIT

Unter den peripheren Fazialispareesen ist die idiopathische Form die häufigste. Andere Ursachen (insbesondere Raumforderungen im Kleinhirnbrückenwinkel, chronisch-entzündliche Veränderungen im Felsenbein, Borreliose) müssen aus-

geschlossen werden. Bei der idiopathischen Form gibt es Hinweise auf eine virale Genese, dennoch kann z. Z. bei kontroverser Datenlage nur die kurzfristige Prednisolon-Medikation empfohlen werden, nicht hingegen die zusätzliche

virustatische Therapie. Symptomatische Therapien (Schutz des Auges vor Austrocknung, mimische Übungen) sind als ergänzende Maßnahmen wichtig.

placebo-controlled study. *Otol Neurotol* 2007; 28: 408–413.

3. Salinas RA, Alvarez G, Ferreira J: Corticosteroids for Bell's palsy (idiopathic facial paralysis). *Cochrane Database Syst Rev* 2004; Issue 4: CD001942.

4. Sullivan FM, Swan IR, Donnan PT et al.: Early treatment with prednisolone or acyclovir in Bell's palsy. *N Engl J Med* 2007; 357: 1598–1607.

5. Ohtake PJ, Zafron ML, Poranki LG, Fish DR: Does electrical stimulation improve

motor recovery in patients with idiopathic facial (Bell) palsy? *Phys Ther* 2006; 86: 1558–1564.

*Prof. Dr. med. Hans-Peter Vogel, Berlin  
hpvogel@berlin.helios-kliniken*

## Differenzierte Behandlung des chronischen Juckreizes

Juckreiz (Pruritus) ist das häufigste Symptom in der Dermatologie. Juckreiz kann generalisiert oder lokalisiert (z. B. genitaler Juckreiz) auftreten. Chronischer Juckreiz ist als Juckreiz mit einer Bestandsdauer von über sechs Wochen definiert (1). Das Vorkommen in der Allgemeinbevölkerung wird auf ca. 8–10 % geschätzt, wobei hier genaue Studien bezüglich Inzidenz und Prävalenz fehlen. Juckreiz führt zu Kratzen, Scheuern, Reiben, Drücken und kann hierdurch neben den im Rahmen einer Dermatose bestehenden Effloreszenzen auch zu kratzbedingten Hauterscheinungen wie Exkorationen, Erosionen, Krusten, Verdickung und Vergrößerung der Haut führen. Juckreiz stellt als interdisziplinäres Symptom eine Herausforderung in der täglichen Praxis für Ärzte in vielen Fachrichtungen dar.

Die Erfassung der Juckreizstärke ist schwierig. Das Juckempfinden ist subjektiv und zeigt neben interindividuellen Unterschieden auch intraindividuelle Schwankungen z. B. infolge Müdigkeit, Angst, Stress, Depressionen. Die Erfassung der Juckreizstärke z. B. durch Befragung per Fragebogen kann hilfreich sein und dem Arzt die Zuordnung und Interpretation des Beschwerdebildes erleichtern.

Die gründliche Anamnese, dermatologische und allgemeine körperliche Untersuchung (Leber, Nieren, Milz, Lymphknotenstatus) und sorgfältige Diagnostik des Patienten haben einen hohen Stellenwert. Der Beginn, der zeitliche Verlauf, die Qualität, die Schwere, die Lokalisation, Provokationsfaktoren (z. B. körperliche Aktivität, Wasserkontakt) des Juckreizes und die eigene Theorie der Patienten sollten abgefragt werden, da sich hier-

durch bereits wichtige Differentialdiagnosen ergeben können. Es gibt keine Laboruntersuchungen, die als allgemeingültiges Screening für das Leitsymptom „Pruritus“ eingesetzt werden könnten. Blutuntersuchungen, bakteriologische und mykologische Abstriche, Hautbiopsie, weitere Untersuchungen (z. B. Röntgen, Sonographie) sind in Abhängigkeit von der Anamnese, der körperlichen Untersuchungsbefunde und der Verdachtsdiagnose durchzuführen (2). Der behandelnde Arzt sollte die psychischen Aspekte des Pruritus nicht unterschätzen, diese in der Anamnese gezielt abfragen und auf die individuellen Bedürfnisse des Patienten eingehen. Bei Verdacht auf eine psychiatrische Erkrankung oder wenn keine somatische Ursache des Pruritus zu finden ist, sollte nur durch eine entsprechende, fachärztlich-psychiatrische Untersuchung die Diagnose „somatoformer Pruritus“ oder „psychogener Pruritus“ gestellt und dann ggf. fachärztlich therapiert werden. Die Leitlinien zum Vorgehen, Diagnostik und Therapie bei unklarem Pruritus wurden jüngst publiziert und werden derzeit aktualisiert (2).

Generalisierter Pruritus kann bei einer großen Palette von vorbestehenden Dermatosen wie z. B. Atopischer Dermatitis (AD), Psoriasis vulgaris, kutanen Lymphomen oder bei neu erworbenen Dermatosen wie Scabies, Urtikaria auftreten (2). Auch bei internistischen Erkrankungen kann Jucken ein wichtiges Symptom sein (3). Nieren- und Lebererkrankungen können ebenso wie hämatologische Erkrankungen mit Juckreiz einhergehen. Auch neurologische und endokrinologische Erkrankungen können zu Juckreiz führen. Eisenmangel wird immer wieder als Triggerfaktor bei Juckreiz beobachtet. Dieser kann bei Älteren mit ge-

neralisiertem Juckreiz Folge einer malignen Erkrankung oder einer fortgeschrittenen Lebererkrankung sein.

11,5 % der über 65-Jährigen und 19,5 % der über 85-Jährigen leiden an Juckreiz im Rahmen dermatologischer und/oder internistischer Erkrankungen. Gerade in dieser Altersgruppe hat der chronische Pruritus häufig mehrere Ursachen z. B. Xerosis cutis, Mangelerkrankungen, endokrinologische Erkrankungen. Medikamente können in Form von kutanen Arzneimittelreaktionen zu erheblichem Juckreiz führen (z. B. urtikarielle Arzneimittellexantheme), führen aber auch bei 5 % der medikamenteninduzierten kutanen Nebenwirkungen zu Juckreiz ohne Hauterscheinungen. Dabei ist der Hydroxyethylstärke (HES)-induzierte Pruritus zu beachten, der bei bis zu 50 % der mit HES Behandelten (z. B. wegen Tinnitus, Hörsturz) auftreten kann.

Bei etwa 8 % der Prurituspatienten bleibt die Ursache des Juckreizes trotz intensiver Diagnostik ungeklärt.

### Topische Therapien

Zu den allgemeinen symptomatischen Maßnahmen der Juckreiztherapie zählen hautpflegende topische Maßnahmen und eine spezifische Lokalthherapie in Abhängigkeit des individuellen Hautbefundes. Die pflegend-hydratisierende Rückfettung der Haut hat einen hohen Stellenwert, insbesondere in der Therapie von mit Trockenheit der Haut einhergehendem Juckreiz. Eine zusätzliche Austrocknung der Haut durch Waschen, Baden und Duschen kann durch die Verwendung von milden, nicht-alkalischen Seifen, rückfettenden Waschsyndets (seifenfreie Waschmittel), Dusch- und Ba-

deölen und kurzem Duschen vermieden werden. Anschließend sollte die Haut mit Rücksichtnahme auf den individuellen Hautzustand sofort eingecremt werden. Insbesondere harnstoffhaltige Externa in einer Konzentration von 5 % oder 10 % sind gut einsetzbar und haben antipruritogene Effekte, sollten aber wegen möglichen Brennens nicht auf offene Hautstellen aufgetragen werden.

Weitere symptomatische antipruriginöse Therapien sind Menthol (z. B. 2,0 %ig in Sebexol® Cremelotio), Kampfer, Polidocanol (z. B. Optiderm® als Lotion, Creme, Fettcreme) und Gerbstoffe (z. B. Tannosynth® als Creme oder Lotion, Tannolact® als Creme, Fettcreme, Lotion). In Abhängigkeit von dem vorliegenden klinischen Bild und der Diagnose müssen antimikrobielle Substanzen, Antimykotika, antiparasitäre Externa eingesetzt werden. Topische Antihistaminika sind zunehmend häufig Cremes und Salben zur Juckreizlinderung zugesetzt, allerdings ist ihre Wirksamkeit nicht nachgewiesen. Buxexamac ist ein nichtsteroidales Antiphlogistikum, das zur Therapie von Ekzemen und Dermatitis verschiedener Genese eingesetzt werden kann, aufgrund der hohen allergenen Potenz aber nicht empfohlen wird. Leichte bis mittelstarke Glukokortikosteroide wie z. B. Hydrocortison, Hydrocortisonbutyrat, Prednicarbat, Mometasonfuroat, Methylprednisolon können bei entzündlichen Dermatosen eingesetzt werden, stark wirksame Glukokortikosteroide wie z. B. Clobetasolpropionat, Triamcinolonacetonid, Betamethasonvalerat sollten nur mit Zurückhaltung und nicht in Arealen wie Gesicht und Genitalbereich eingesetzt werden. Topische Immunmodulatoren wie Tacrolimus 0,03 % oder 0,1 % Salbe und Pimecrolimus 1 % Creme sind für die Therapie der Atopischen Dermatitis zugelassen und werden zunehmend auch bei anderen Juckreizformen wie z. B. dem genitalen Juckreiz eingesetzt. Teerhaltige Externa wie z. B. Liquor carbonis detergens 5 % oder 10 % wirken bei Ekzemerkrankungen und Psoriasis antipruritogen. Capsaicin hat z. B. bei Prurigo nodularis, Lichen simplex, HES-induziertem Juckreiz, Notalgia paraesthetica gute juckreizstillende Wirkung. Diese Therapie sollte nur nach sorg-

fältiger Aufklärung erfolgen, denn die topische Capsaicintherapie muss 5 x täglich angewendet werden und kann in den ersten Behandlungstagen mit Brennen einher gehen. Außerdem wird das als Rezeptur verordnete Capsaicin in steigender Konzentration von 0,025 % bis 0,5 % angewandt.

## Systemische Therapien

H1-Antihistaminika werden bei juckenden Erkrankungen wie z. B. der Urtikaria und bestimmten allergischen Erkrankungen, die über Histaminfreisetzung vermittelt werden, eingesetzt. Antihistaminika wie z. B. Desloratadin 5–10 mg täglich, Fexofenadin 180–360 mg täglich, Hydroxycin 25–75 mg täglich, Azelastin 2–4 mg täglich, Ebastin 10–20 mg täglich haben jedoch bei Juckreiz, der nicht hauptsächlich über Histamin vermittelt ist, meist nur eingeschränkte Wirksamkeit. Zudem ist nur eine geringe Auswahl erstattungsfähig. Der kurzfristige Einsatz systemischer Glukokortikosteroide kann zur Behandlung schwerer oder exazerbierter juckender Erkrankungen wie z. B. Atopischer Dermatitis und Bullösem Pemphigoid notwendig sein. Hier sollte auf „nicht-methylierte“ Glukokortikosteroide wie z. B. Prednisolon in einer Anfangsdosis von 0,5–2 mg/kgKG/Tag und als Erhaltungsdosis 0,1–0,5 mg/kgKG/Tag zurückgegriffen werden.

Die UV-Phototherapie (z. B. UV-B-Strahlung) hat in der Behandlung von juckenden Dermatosen, urämischem Pruritus, Polycythaemia vera, M. Hodgkin, HIV-assoziiertem Pruritus einen hohen Stellenwert (2). Diese sollte nur nach sorgfältiger Aufklärung der Patienten durchgeführt werden (phototoxische Wirkung, UV-Langzeitschäden).

Opioidrezeptorantagonisten wie Naltrexon können oral in einer Dosierung von 50–150 mg täglich bei asteatotischem Ekzem (Austrocknungsekzem), Prurigo nodularis, Lichen simplex, cholestatischem Pruritus oder Pruritus unklarer Ätiologie eingesetzt werden, bei urämischem Juckreiz ist die Datenlage widersprüchlich (3). Gabapentin ist ein Antikonvulsivum, das bei urämischem Juckreiz in einer Dosierung von 3 x 100

mg pro Woche und bei neuropathischem Juckreiz, HES-induziertem Pruritus in einer Dosierung von 3 x 300 mg bis 3 x 600 mg täglich eingesetzt werden kann. Auch bei Pruritus unklarer Ätiologie kann ein Therapieversuch erfolgen. Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) wie Paroxetin 10–40mg täglich können bei Polycythaemia vera, somatoformen, paraneoplastischem und unklarem Pruritus eingesetzt werden.

## Literatur

1. Stander S, Weisshaar E, Mettang T et al.: [Clinical classification of chronic pruritus. Interdisciplinary consensus proposal for a diagnostic algorithm]. *Hautarzt* 2006; 57: 390–394.
2. Stander S, Streit M, Darsow U et al.: [Diagnostic and therapeutic procedures in chronic pruritus]. *J Dtsch Dermatol Ges* 2006; 4: 350–370.
3. Mettang T, Streit M, Weisshaar E: [Pruritus with systemic diseases]. *Hautarzt* 2006; 57: 395–402.

*Frau PD Dr. med. Elke Weisshaar,  
Heidelberg und  
Prof. Dr. med. Thomas Mettang,  
Wiesbaden  
elke.weisshaar@med.uni-heidelberg.de*

## FAZIT

Chronischer Juckreiz sollte immer ausreichende ärztliche Aufmerksamkeit erhalten, da dies nicht nur ein Symptom einer Dermatoze, sondern auch einer schweren systemischen Erkrankung sein kann. Somit erfordert Juckreiz neben der sorgfältigen Abklärung, Therapie der zugrunde liegenden Erkrankung und symptomatischer antipruritischer Therapie zumeist eine interdisziplinäre Betreuung. Es stehen lokale symptomatische Antipruriginosa und systemische Medikamente zur Verfügung. Bei Letztgenannten ist zu berücksichtigen, dass diese dann oft außerhalb der zugelassenen Indikationen eingesetzt werden müssen (sog. Off-Label-Use).



# Vermeidet Metformin eine Gewichtszunahme unter atypischen Antipsychotika?

Atypische Antipsychotika werden heute als Mittel in der Behandlung schizophrener Erkrankungen breit eingesetzt. Ein Nachteil ist, dass Patienten mit einer z. T. starken Gewichtszunahme und den damit verbundenen Folgeerkrankungen rechnen müssen. Diese unerwünschte Wirkung belastet die Patienten demnach nicht nur psychologisch und beeinflusst die Therapietreue negativ, sie ist auch ein Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen und Typ2-Diabetes. Die einzelnen Neuroleptika unterscheiden sich bezüglich dieses Risikos erheblich. Das Ausmaß ist bei Clozapin und Olanzapin am stärksten, von denen mehrere generische Präparate zugelassen sind. Präventive Maßnahmen zur Gewichtskontrolle sind also bei dieser Arzneistoffklasse wichtig. Dass die Mühe nicht vergebens ist, zeigen die Ergebnisse eines Cochrane-Reviews: Ein moderater Gewichtsverlust bei Patienten mit Schizophrenie ist kurzfristig durch Beeinflussung der Lebensgewohnheiten (Lifestyle-Intervention) oder therapeutische Maßnahmen möglich (1). Ob und welche Medikamente eingesetzt und wann sie in die Therapie integriert werden sollen, d. h. prophylaktisch oder therapeutisch, ist jedoch unklar.

Ein Arzneistoff, der eingesetzt werden könnte, ist Metformin. Eine Arbeitsgruppe um Wu et al. hat eine randomisierte klinische Studie an chinesischen Patienten zu diesem Thema durchgeführt (2). Sie untersuchte, ob eine Lifestyle-Intervention (Psychoedukation, Diät und Bewegung) und/oder Metformin (750 mg/Tag) bei einer Antipsychotika-induzierten Gewichtszunahme effektiver sind. Die Studienteilnehmer waren zwischen 18 und 45 Jahre alt mit schizophrener Erstmanifestation. Ihre Therapie bestand aus Clozapin, Olanzapin, Risperidon oder Sulpirid, und sie hatten innerhalb des ersten Therapiejahres mehr als 10 % an Gewicht zugenommen. Die primären Endpunkte waren die Veränderungen von Gewicht, Body-Maß-Index (BMI), Bauchumfang, Nüchternblutglukose, Nüchterninsulin Spiegel und Insulinresistenz nach ei-

ner 12-wöchigen Therapie. Diabetes mellitus war ein Ausschlusskriterium.

Insgesamt wurden 128 Patienten eingeschlossen, 50 % davon waren Männer. Im Durchschnitt waren die Patienten vor Beginn der Studie 64,6 kg schwer, hatten einen BMI von 24,5 kg/m<sup>2</sup> und einen Bauchumfang von 83,7 cm. Die Studienergebnisse stellen sich wie folgt dar: Patienten mit Lifestyle-Intervention *und* Metformin verloren am stärksten an Gewicht (Abnahme um 4,7 kg, Endwert 59,8 kg), der BMI (Abnahme um 1,8 kg/m<sup>2</sup>, Endwert 22,8 kg/m<sup>2</sup>) sowie der Bauchumfang (Abnahme um 2,0 cm, Endwert 81,9 cm) nahmen im Vergleich zu Metformin allein, Lifestyle-Intervention allein oder Placebo deutlich stärker ab. Nüchternblutglukose, Insulinspiegel und Insulinresistenz waren unter jeder Intervention gegenüber Placebo verringert. Hinsichtlich der primären Endpunkte zeigte sich folgende Effektivitätsreihung: Lifestyle-Intervention + Metformin > Metformin > Lifestyle-Intervention > Placebo. Unerwünschte Wirkungen unterschieden sich zwischen den vier Studiengruppen nicht, rein zahlenmäßig traten unter Metformin häufiger Übelkeit, Kopfschmerzen und trockener Mund auf. Allerdings waren die Gruppengrößen so klein, dass keine statistische Signifikanz festgestellt werden konnte.

Welche Schlussfolgerungen lassen die Ergebnisse zu? Nach Meinung von Wu et al. können entweder Lifestyle-Intervention, Metformin oder die Kombination beider in die Therapie eingebunden werden, um einer Antipsychotika-induzierten Gewichtszunahme bei Patienten mit Schizophrenie entgegenzuwirken. Im Besonderen empfehlen sie die Kombination für Patienten, die bereits unter Therapie zugenommen haben. Falls Patienten nicht in der Lage sind, den Lifestyle-Empfehlungen zu folgen, sollte Metformin erwogen werden.

Bislang belegt nur eine einzige randomisierte, kontrollierte klinische Studie die

positiven Ergebnisse von Metformin bei Kindern und Jugendlichen mit Schizophrenie (3). Im Gegensatz dazu konnten zwei weitere Studien, die bei erwachsenen Patienten durchgeführt wurden, keinen Vorteil zeigen. Der Erfolg der Intervention war entweder von Placebo nicht unterscheidbar (4), oder die Patienten nahmen unter Metformin sogar zu (5). Die Übertragbarkeit der Ergebnisse von Wu et al. auf die europäische Population ist zudem erschwert, da die eingesetzten Antipsychotika-Tagesdosierungen niedrig waren (6). Außerdem zeigen Chinesen einen höheren Anteil an viszeralem, adipösem Fettgewebe, das einen wichtigen Effekt auf die Entwicklung der Insulinresistenz und somit auf die Effektivität von Metformin hat (7, 8, 9).

Trotz der fraglichen Relevanz der Studie für uns Europäer haben Wu et al. auf ein wichtiges, zudem wachsendes medizinisches und gesellschaftliches Problem hingewiesen: der Gewichtszunahme und der damit verbundenen Begleiterkrankungen durch atypische Antipsychotika. Die Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN) empfiehlt bei Einnahme von atypischen Antipsychotika ein regelmäßiges Diabetes-Screening in Abständen von maximal einem Jahr, insbesondere jedoch während des ersten halben Jahres der Therapie (6). Obwohl Blutdruck und Übergewicht relativ einfach zu messen sind, sind die Screening-Raten im Alltag noch zu gering (10). Welche Möglichkeiten bestehen aber, wenn der Patient unter einer antipsychotischen Therapie zugenommen hat? Die DGPPN empfiehlt die Durchführung einer Psychoedukation mit Hinweisen zur gesunden Lebensführung und den Wechsel auf ein risikoärmeres Antipsychotikum, solange es klinisch vertretbar ist. Clozapin bzw. Olanzapin haben nämlich ein höheres metabolisches Risiko als Aripiprazol, Ziprasidon und Amisulprid (11). Falls eine Gewichtsabnahme und die Umstellung auf ein anderes Antipsychotikum nicht möglich sind, wäre ein pharmakotherapeuti-

scher Versuch einer Gewichtsreduktion gerechtfertigt (6). Zudem sollte der Patient aktiv zur eigenständigen Gewichtskontrolle ermutigt und geschult werden, erste Zeichen eines Diabetes mellitus frühzeitig zu erkennen (6).

## Literatur

Das umfangreiche Literaturverzeichnis kann bei der Autorin nachgefragt werden.

Winnie Vogt, cand. rer. nat., MSc Clin Pharm und  
Prof. Dr. med. Stephanie Läer  
Stephanie.laer@uni-duesseldorf.de

## FAZIT

Gewichtszunahme ist ein häufiges Problem bei Patienten mit Schizophrenie, besonders bei der Therapie mit atypischen Antipsychotika. Da Übergewicht mit Diabetes mellitus und kardiovaskulären Erkrankungen assoziiert ist, sollte eine Gewichtszunahme des Patienten bekämpft werden. Deshalb müssen Patienten, Familienmitglieder und Betreuer über diätetische und Bewegungsmaßnahmen frühzeitig beraten und bei ihrer Einbindung in den Alltag unterstützt werden. Der Wert einer medikamentösen

Behandlung zur Gewichtskontrolle mit Metformin ist bislang nicht überzeugend belegt. Auch muss an die in AVP wiederholt ausgesprochenen Warnungen vor einer Laktatazidose unter Metformin erinnert werden, wenn dessen Kontraindikationen nicht beachtet werden. Falls eine Gewichtsabnahme nicht allein mit einer Änderung der Lebensgewohnheiten des Patienten erzielt werden kann, wird zunächst die Umstellung auf ein anderes Antipsychotikum empfohlen.

# Die Behandlung des Croup

## Einführung

Als Croup, Pseudokrupp oder Krupp-Syndrom wird eine entzündliche stenosierende Laryngitis mit vorwiegend subglottischer Weichteilschwellung bezeichnet (Laryngitis subglottica) (1). Sie gehört zu den häufigsten akuten respiratorischen Erkrankungen im Kindesalter und wird meist durch Parainfluenza-, seltener durch Respiratory-syncytial- und Influenzaviren verursacht. Diphtheriebakterien und Masernviren spielen in einer Population mit Impfschutz keine Rolle mehr. Das Haupterkrankungsalter liegt zwischen dem 6. Lebensmonat und dem 3. Lebensjahr.

## Klinik

Die Erkrankung beginnt mit einer Rhinopharyngitis. Leitsymptome sind Heiserkeit, bellender Husten, später inspiratorischer Stridor und Einziehungen im Jugulum und Epigastrium. Im weiteren Verlauf kann zunehmend eine Ateminsuffizienz auftreten. Die Diagnose wird durch die typische klinische Symptomatik gestellt. Weniger als 5 % der erkrankten Kinder bedürfen einer Krankenhausbehandlung und eines kardiorespiratorischen Monitoring. Weniger als 3 % von den stationären Patienten müssen intubiert und beatmet werden. Die Le-

talität wird mit 1 auf 30.000 Fälle angegeben.

## Differenzialdiagnosen

Zusätzliche diagnostische Maßnahmen (Röntgen, Labor) sind nur bei Verdacht auf bakterielle Infektion erforderlich:

- bakterielle Laryngotracheitis infolge *Staphylococcus aureus*, A-Streptokokken, *Moraxella catarrhalis*, Pneumokokken oder Anaerobier (< 1 auf 1000 Croup-Fälle),
- Fremdkörperaspiration (keine fieberhafte Vorkrankheit),
- Retropharyngeal- oder Peritonsillarabszess (mit Nackensteife und Schluckstörungen),
- Allergische Reaktion mit angioneurotischem Ödem (allergische Anamnese, oft urtikarielle Hauterscheinungen),
- Epiglottitis (supraglottische Laryngitis) infolge *Haemophilus influenzae* Typ b (spielt infolge Hib-Impfschutz keine Rolle mehr)

## Behandlung

Die üblichen Behandlungsmethoden werden in (1) nach einer gründlichen Lite-

raturrecherche (138 Publikationen) einer Evaluation unterzogen. Hieraus ergeben sich einige Empfehlungen für die Praxis, die für den erfahrenen Pädiater wenig Neues vermitteln, aber Bewährtes bestätigen.

Stets sind Patient und Eltern zu beruhigen. **Angefeuchtete Luft** bringt keinen therapeutischen Effekt. Eine **Nebelkammer** bietet überwiegend Nachteile (Pilzverunreinigung, feuchte Kälte, Eltern-trennung). **Dampfinhalation** ist wegen der Verbrühungsgefahr risikobelastet. Eine Atemerleichterung durch **Epinephrin**-Aerosol (5 ml Epinephrin 1:1000 nach Rezeptur) – alternativ InfectoKrupp® Inhal 1 bis 2 Hübe – ist belegt. Als Neuigkeit mit einer mit Epinephrin vergleichbaren günstigen Wirkung wird ein Helium-Sauerstoff-Gemisch (**Heliox**®) beschrieben. **Kortikosteroide** verkürzen die Krankheitsdauer und reduzieren die Hospitalisierungsrate. Schwerkranke Patienten benötigen unter Kortikosteroidtherapie nur zu einem Fünftel eine Intubation bzw. Intubierte eine um 30 % kürzere Beatmungsdauer. Leicht bis mittelschwer erkrankte Kinder haben unter Kortikosteroidtherapie 50 % weniger Rezidive und 30 % weniger Schlafprobleme. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen sind bei einer solchen Kurzzeit-Kortikosteroid-Anwendung nicht berichtet; allerdings

wird vor ihrer Anwendung bei Windpocken-inkubierten Patienten sowie bei Verdacht auf bakterielle Tracheitis, Pneumonie oder gastrointestinalen Blutungen gewarnt. Verschiedene Applikationsarten (oral, parenteral, inhalativ) machen keine signifikanten Unterschiede. Sie hängen vom klinischen Zustand des Patienten ab (Erbrechen?). Dosisfindungsstudien sind nicht bekannt. Allgemein liegen die empfohlenen Dosierungen von Kortikosteroiden zwischen (häufiger) 0,6 und (seltener) 0,15 mg/kg Körpergewicht. Die Indikation von **Antipyretika** beschränkt sich auf die Reduktion von Fie-

ber, die von **Antibiotika** auf die Bekämpfung einer bakteriellen Infektion. Eine vorsorgliche Antibiotikatherapie bei Virusinfektionen wird abgelehnt. Für den Einsatz von **Antitussiva** und **Beta-2-Agonisten** besteht bei Croup keine Indikation.

### Literatur

1. Bjornson CL, Johnson DW: Croup. Lancet 2008; 371: 329-339.

*Prof. Dr. med. Burkhard Schneeweiß,  
Berlin  
schneeburk@gmx.de*

## FAZIT

Abgesehen von Heliox® (ein Helium-Sauerstoff-Gemisch) sind in der einschlägigen Literatur keinen neuen Therapie-Optionen bei Croup zu erkennen. Epinephrin und Kortikosteroide wirken nachweislich günstig; sie reduzieren die Krankheitsdauer und verbessern die Prognose der Kinder mit Croup.

## Neue Therapiemöglichkeiten für das metastasierende Nierenzellkarzinom

In einer randomisierten, doppelblinden Multicenterstudie (1) wurde Interferon alpha 2a mit und ohne den Angiogenesehemmer Bevacizumab beim vorher unbehandelten metastasierendem Nierenzellkarzinom an 649 Patienten untersucht. Von 325 Patienten, die mit Bevacizumab + Interferon behandelt wurden, zeigten 230 eine Progression gegenüber 275 Patienten in der Gruppe, die Interferon allein erhielt. Das progressionsfreie Überleben in der Bevacizumab+Interferon-Gruppe betrug im Median 10,2 gegenüber 5,4 Monate in der Gruppe, die allein Interferon erhielt (Hazard ratio 0,63, 95 % Konfidenzintervall 0,52–0,75; p = 0,0001). Die Progression wurde lediglich von den Untersuchern selbst beurteilt, die Studie selbst wurde frühzeitig abgebrochen, bevor der primäre Endpunkt, das Gesamtüberleben, hätte aussagekräftig werden können. Begründet wurde dies mit der Veröffentlichung weiterer Therapiemöglichkeiten, die das Ergebnis hätten beeinflussen können. In der Bevacizumab+Interferon-Gruppe waren Müdigkeit mit 12 % (n = 40) gegenüber 8 % (n = 25) und Erschöpfung 10 % (n = 35) gegenüber 7 % (n = 20) häufiger.

In einem Kommentar im selben Heft (2) wird diese Studie anderen Therapiemöglichkeiten gegenübergestellt (s. Tabelle 1): Sunitinib wurde bei 750 Patienten gegenüber Interferon alleine untersucht

(3): Das progressionsfreie Überleben betrug elf Monate in der Sunitinib- gegenüber fünf Monaten in der Interferon-Gruppe (Hazard ratio 0,42, 95 %-Konfidenzintervall 0,32–0,54). Unabhängige Untersucher ermittelten eine um 25 % größere Ansprechrate und eine bessere Lebensqualität.

Temsirolimus, ein mTOR-Inhibitor (4) wurde (n = 209) gegenüber Interferon allein (n=207) und in Kombination mit Interferon (n = 210) an Patienten mit schlechter Prognose untersucht. In der Temsirolimusgruppe zeigte sich ein günstigeres Gesamtüberleben (Median 10,9 gegenüber 7,3 Monate, Hazard ratio für Tod 0,73, 95 % Konfidenzintervall 0,58–0,92, p = 0,008). Das progressionsfreie Überleben war ebenfalls verbessert (5,5 gegenüber 3,1 Monate). Durch die zusätzliche Gabe von Interferon wurde das Ergebnis nicht beeinflusst.

Die Medikamentenkosten für zwölf Wochen Behandlung werden für die USA für die Therapieregime mit Sunitinib und Temsirolimus auf knapp 14.000 Dollar, für Bevacizumab alleine auf 25.000 Dollar und für die Kombination von Bevacizumab und Interferon auf 48.000 \$ geschätzt.

Da vergleichende Studien fehlen, kann die Frage nicht beantwortet werden, welches

die Therapie der Wahl für Patienten mit metastasierendem Nierenzellkarzinom ist. Die orale Applikation spricht für Sunitinib, die gute Verträglichkeit bei Patienten mit schlechter Prognose für Temsirolimus, die exorbitant hohen Kosten gegen eine Kombinationstherapie von Bevacizumab und Interferon als Therapiestandard. Diese hohen Medikamentenkosten wurden von uns schon einmal diskutiert (5).

### Literatur

1. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P et al.: Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. Lancet 2007; 370: 2103–2111.

2. Motzer RJ, Basch E: Targeted drugs for metastatic renal cell carcinoma. Lancet 2007; 370: 2071–2073.

3. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P et al.: Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2007; 356: 115–124.

4. Hudes G, Carducci M, Tomczak P et al.: Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2007; 356: 2271–2281.

5. Bausch J: Teure Tyrosinkinasehemmer mit systemsprengender Wirkung. *Arzneiverordnung in der Praxis (AVP)* 2007; 34: 94–96.

*Dr. med. Michael Zieschang, Darmstadt  
mzieschang@alicepark.de*

## FAZIT

Es gibt neue vielversprechende, aber auch sehr teure Behandlungsmöglichkeiten für das lange Zeit nicht behandelbare metastasierende Nierenzellkarzi-

nom. Welches die beste, sicherste und gleichzeitig kostengünstigste Therapie ist, können die obengenannten Untersuchungen leider noch nicht klären.

## Der Nutzen der Cholesterinsenkung beim Diabetes

Ca. 170 Millionen Menschen weltweit leiden an Diabetes mellitus. Die Prävalenz wächst rapide, und das vaskuläre Risiko ist hoch. (1–4). Eine große aktuelle Meta-Analyse untersucht nun die Fragen, ob Patienten mit Diabetes in gleicher Weise wie Nicht-Diabetiker von einer Behandlung mit Statinen profitieren und von welchen Faktoren das Ausmaß der Risikoreduktion beeinflusst wird. Die Analyse der Cholesterol Treatment Trialist (CCT) Collaborators (5) umfasst 14 Studien mit insgesamt 18.686 Patienten mit Diabetes mellitus (mittlere Nachverfolgungszeit 4,3 Jahre). Die analysierten Studien der Meta-Analyse waren prospektiv definiert. Daher sind eine Reihe von neueren negativen (4D, ASPEN, CORONA) und positiven Statin-Studien (ALLIANCE, SPARCL, GREACE) nicht Teil der Meta-Analyse. Durch eine nachträgliche Einbeziehung von ASPEN und 4D in die Analyse kam es zu keiner bedeutsamen Änderung der Ergebnisse. Eine Statin-Medikation führte bei Patienten mit Diabetes zu einer 0,9 %ige absolute Reduktion der Sterblichkeit (11,9–11 %) pro mmol/l Reduktion des LDL-Cholesterin (NNT 111). Ähnliche Effekte finden sich bei Nicht-Diabetikern (9,1–7,9 % = 1,2 % entspricht einer NNT von 83). Statine senkten das Risiko für ein vaskuläres Ereignis bei Diabetikern um 21 % pro mmol/l LDL-Reduktion (RR 0,79, ARR 3,6%, NNT 28). Die Analyse zeigt keine Unterschiede in der Reduktion von Herzinfarkten, Schlaganfällen und anderen kardiovaskulären Endpunkten zwischen Diabetikern und Nicht-Diabetikern. Die relative Risikoreduktion war unabhängig von Gefäßkrankheiten in der Vorgeschichte und anderen Charakteristika wie Typ des Diabetes, Geschlecht, Alter, behandelter Hypertonus, Body-Mass Index, systolischem

oder diastolischem Blutdruck, Nikotinabusus und glomerulärer Filtrationsrate. Der entscheidende Prädiktor für den Statin-Effekt war das Ausmaß der Cholesterin-Senkung – unabhängig vom Ausgangs-Cholesterin und ohne dass ein unterer Grenzwert besteht, unter dem keine weitere Risikoreduktion mehr auftrat. Im Vergleich zu Placebo fand sich keine Erhöhung der nicht-vaskulären Sterblichkeit oder der von Neoplasien. Fünf Jahre Statin-Therapie verhinderte bei Diabetikern mit vorbestehender Gefäßerkrankung 57 und ohne Gefäßerkrankung 36 (in der Gesamt-Population 42) schwerwiegende vaskuläre Ereignisse pro mmol/l LDL-Senkung pro 1000 behandelter Patienten. Eine typische LDL-Senkung unter Simvastatin 40 mg liegt in der Größenordnung von 40 %, d. h. um 1,5 mmol.

Die Studie unterstützt zahlreiche frühere Analysen die zeigen, dass der absolute Behandlungseffekt für einen Patienten von seinem individuellen vaskulären Risiko und dem Ausmaß der Cholesterin-Senkung abhängt. Die Autorengruppe folgert, dass alle Patienten mit Diabetes mellitus – unabhängig von einer Gefäßmanifestation und unabhängig vom Ausgangs-Cholesterin – mit einem Statin behandelt werden sollten. Auf dem Boden der CCT-Datenbasis werden die Therapie-Kosten für ein gerettetes Lebensjahr auf < 3.300 Euro geschätzt und sind damit in hohem Masse effektiv (6).

### Literatur:

1. Wild S, Roglic G, Green A et al.: Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27: 1047–1053.

2. Garcia MJ, McNamara PM, Gordon T, KANNEL WB: Morbidity and mortality in diabetics in the Framingham population. Sixteen year follow-up study. *Diabetes* 1974; 23: 105–111.

3. Pyorala K, Laakso M, Uusitupa M: Diabetes and atherosclerosis: an epidemiologic view. *Diabetes Metab Rev* 1987; 3: 463–524.

4. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D: Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993; 16: 434–444.

5. Kearney PM, Blackwell L, Collins R et al.: Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008; 371: 117–125.

6. Mihaylova B, Briggs A, Armitage J et al.: Lifetime cost effectiveness of simvastatin in a range of risk groups and age groups derived from a randomised trial of 20,536 people. *BMJ* 2006; 333: 1145.

*Dr. med. Oliver Adam und Prof. Dr. med. Ulrich Laufs, Homburg/Saar  
ulrich@laufs.com*

## FAZIT

Patienten mit Diabetes mellitus profitieren in gleichem Maße von einer Statintherapie wie Patienten ohne Diabetes. Dabei spielt weder der Typ des Diabetes, noch das Alter oder das Geschlecht eine Rolle.

# Behandlung von Kopfläusen und Krätzmilben

Seit der letzten Zusammenstellung der „Beseitigung von Kopfläusen und Krätzmilben“ in der Arzneiverordnung in der Praxis – Ausgabe 4/1999 hat sich eine Verschiebung der Gewichtung verschiedener Präparate ergeben. Da die beiden Erkrankungen durch eine interhumane ektoparasitäre Infestation (das ist die „Infektion“ mit Parasiten) zustande kommen, sind alle im Folgenden aufgeführten Therapeutika vom Grundsatz her gleichermaßen anwendbar, allerdings muss der zunehmenden Resistenzlage und Toxizität der einzelnen Antiparasitenmittel Rechnung getragen werden.

Es gibt leider nur sehr wenige qualitativ hochwertige Studien zu den im Weiteren aufgeführten Arzneimitteln, insbesondere fehlen vergleichende Studien, die eine Rangordnung zulassen würden. Ohnehin ist ein Ranking abhängig von der länderspezifischen Resistenzlage (keines der Insektizide ist in allen Ländern gleich gut wirksam), den Anwendungsgewohnheiten und dem Ausmaß des Befalls durch die Ektoparasiten. Darüber hinaus sind nicht alle in den verschiedenen Ländern zugelassenen Präparate auch in Deutschland auf dem Markt. Lindan ( $\gamma$ -Hexachlorcyclohexan) wurde gemäß Richtlinie der EU Ende 2007 verboten.

## Pediculosis

Die Kopflaus lebt ständig auf dem Kopf und verlässt ihren Wirt nie, da sie auf 4–6 Blutmahlzeiten pro Tag angewiesen ist. Dementsprechend beträgt die Überlebenszeit außerhalb des Kopfes nur zwei Tage. Die nachfolgend aufgeführten Mittel müssen strikt gemäß Gebrauchsanweisung eingesetzt werden.

### 1. Permethrin (Infectopedicul®)<sup>1</sup>

Permethrin ist das wirksamste der äußerlich anzuwendenden Läusemittel und gilt als Mittel der ersten Wahl. Es beeinflusst den Na-Transport und führt zu einer Depolarisation der Nervenmembran. Es ist ein synthetisches Pyrethroid, das zu 70 % ovizid ist und nach der An-

wendung für 2–3 Wochen am Haar haften bleibt. Es steht als 0,43 %-ige alkoholische Lösung zur Verfügung und wird kaum resorbiert.

### 2. Pyrethrine/Piperonylbutoxid (Goldgeist Forte®)<sup>2</sup>

Hierbei handelt es sich nicht um eine definierte Substanz, sondern um einen Extrakt aus Chrysanthemen, kombiniert mit dem Wirkungsverstärker Piperonylbutoxid.

### 3. Ölhaltige Externa

a) Dimeticon (Polydimethylsiloxan) (Jacutin Pedicul fluid®, Etopril®) entfaltet eine rein physikalische Wirkung. Wegen seines guten Spreitvermögens dringt es in die Atemöffnung der Läuse ein, die infolge der Verklebung ersticken. Es gibt eine Studie, in der eine Wirksamkeit von 94,5 % angegeben wird. Eine andere Studie nennt 35 % Versager (Burgess et al., BMJ 2005, 330, 1423). Eine abschließende Beurteilung ist noch nicht möglich.

b) Weiterhin existiert eine Kombination von Dimeticon mit Jojobawachs und Triglyzeriden (NYDA L®), bei der die Angabe zur Dosierung von Dimeticon in der Fertigung fehlt. Auch wird das Mittel nur als Spray angeboten, was die Gefahr der Aspiration von Silikonöl beinhaltet. Valide Studienergebnisse liegen nicht vor.

c) Schließlich gibt es noch eine Kombination aus Sojaöl, Cocamidopropylbetain und Natriumlaurylsulfat (Mosquito Läuseshampoo<sup>®3</sup>), bei dem wohl eine dem Dimeticon ähnliche Wirkung zustande kommt.

### 4. Heiße Luft

In einer Studie wird beim Einsatz eines speziell konstruierten Heißluftgebläses, das mit einem Kamm kombiniert ist und über einen Zeitraum von 30 Minuten auf der Kopfhaut und den Haaren angewandt wird, eine Erfolgsquote von 80 % (Läuse

selbst) und 98 % (Nissen) angegeben, wohingegen bei Benutzung eines handelsüblichen Handföns nur 20 bis 55 % der Läuse und 97 % der Nissen abgetötet werden. Hierzu fehlen weitere valide Daten, so dass diese Methode zum jetzigen Zeitpunkt nicht empfohlen werden kann.

Die vom Robert-Koch-Institut (RKI) empfohlene Behandlung ist die Kombination von chemischer und physikalischer Therapie, mit folgender Vorgehensweise: Anwendung des Pediculocids über die gesamte in der Fachinformation angegebene Dauer, dann Haare auswaschen und anschließend nass auskämmen (mit einem feinzinkigen Nissenkamm). Nach fünf Tagen erfolgt ein zweites Nass-Auskämmen, am neunten Tag eine zweite Anwendung des Pediculocids mit anschließendem Nassauskämmen. Diese 2. Applikation ist unabdingbar notwendig, da inzwischen noch nicht abgetötete Nissen geschlüpft sind. Zur Kontrolle wird am 13. und 17. Tag das Haar nochmals nass ausgekämmt und nach Nymphen oder adulten Läusen abgesucht.

Ein Problem ist die seit etwa zwei Jahrzehnten zunehmende Resistenz der Läuse gegen Pediculocide. Je nach Land ist die Resistenzlage unterschiedlich, in Deutschland ist Permethrin trotz nachgewiesener Resistenz immer noch Mittel der ersten Wahl. Allerdings gilt es zu berücksichtigen, dass nicht jeder Misserfolg einer Therapie in der Resistenz begründet ist, denn daneben kommt als Ursache in Frage: Reinfektion (korrekter: Reinfestation) aus dem Umfeld, falsche Verdünnung (Einsatz des Pediculocids in klatschnassem statt handtuchgetrocknetem Haar), falsche Anwendungsdauer, zu sparsamer Auftrag, ungleichmäßige Verteilung, Unterlassung der Wiederholungsbehandlung oder mangelnder ovizider Effekt. Oft ist eine Behandlung des Umfeldes erforderlich.

<sup>1</sup> Dieses Mittel ist vom Bundesumweltamt geprüft und in die „Entwesungsliste 19“ nach § 18 des Infektionsschutzgesetzes aufgenommen worden.

<sup>2</sup> Ebenfalls in der genannten Liste

<sup>3</sup> Ebenfalls in der genannten Liste

Eine sichere Methode ist die komplette Rasur, die bei Männern bei der heutigen Mode schon eher durchführbar ist als noch in früheren Jahren.

## Skabies

Die Krätzmilbe befällt den Menschen als seinen spezifischen Wirt. Die weiblichen Tiere graben Gänge in die Epidermis und legen am Ende des Ganges Eier ab. Klinisch besteht ausgeprägter Juckreiz. Die Diagnose kann korrekterweise nur gestellt werden, wenn Milben nachgewiesen werden. Notwendig ist eine Dreifachbehandlung: Patient, Kontaktperson und Kleidung. Das RKI empfiehlt vor der eigentlichen medikamentösen Behandlung ein Vollbad und als adjuvante Maßnahmen den Wechsel von Unter- und Körperbekleidung (ggf. auch der Bettdecken) alle 12–24 Stunden, der Handtücher zweimal pro Tag, Auslüften der Kleidung über sieben Tage und das Waschen der Wäsche bei 60°C. Folgende Präparate werden therapeutisch eingesetzt:

### 1. Permethrin (Infectoscab 5 %®)

Als 5 %-ige Creme ist es in den USA und in England nach wie vor das Mittel der ersten Wahl. Es wird nur geringfügig über die Haut aufgenommen und ist weder kanzerogen noch teratogen. Die Heilungsquote wird von Hamm et al. mit 95,1 % (am Tag 28) angegeben. Es ist notwendig, die Behandlung nach einer Woche zu wiederholen, da Permethrin nicht ovizid ist. Die Hände müssen unbedingt mitbehandelt werden (kein Händewaschen zwischendurch!).

### 2. Allethrin (Jacutin N®, Jacutin Pedicul Spray®, Spregal®)

Allethrin wird kombiniert mit Piperonyl-butoxid angeboten, allerdings nur als Aerosolspray. Da als Nebenwirkung Bronchospasmen ausgelöst werden können, ist es bei bronchopulmonalen Erkrankungen kontraindiziert, ebenso in der Schwangerschaft und Stillzeit.

### 3. Benzylbenzoat (Antiscabiosum 10 % für Kinder®, Antiscabiosum 25 %®)

Es handelt sich hier um den Ester aus Benzoesäure und Benzylalkohol, der als 25%-ige und 10%-ige Emulsion erhältlich ist und toxisch für das Nervensystem der Parasiten ist. Bei Säuglingen ist Benzylbenzoat kontraindiziert, nicht jedoch bei Schwangeren und Stillenden. Da Benzylbenzoat aus Perubalsam gewonnen wird, kann es zu Kreuzallergien kommen. Hinderlich bei der Applikation ist die nicht unbeträchtliche (unspezifische) Reizwirkung.

### 4. Crotamiton (Crotamitex®, Eraxil®)

Der Einsatz von Crotamiton hat eine lange Tradition (2,5 %-ig bei Kindern, 6–10 %-ig bei Erwachsenen), seine Wirksamkeit ist in etwa der von Benzylbenzoat vergleichbar. Seine Anwendung ist nicht eingeschränkt bei Säuglingen, Schwangeren und Stillenden.

### 5. Ivermectin (Stromectol® und Mectizan®)

Ivermectin wird oral in einer Dosis von 200 µg/kg KG oral einmalig eingenom-

men. Es führt zu einer Erhöhung der Permeabilität von Glutamat-gesteuerten Chlorid-Kanälen, und damit zu einer Hyperpolarisation an Nerven und Muskeln der Milben (Menschen haben keine derartigen Chlorid-Kanäle). Der Vorteil der Ivermectin-Behandlung besteht in der einfachen Handhabung, der schnellen und sicheren Wirkung, der guten Toleranz und der guten Compliance. Indiziert ist Ivermectin besonders bei massenhaftem Skabies-Befall in Altenheimen und bei der Scabies crustosa (Scabies norwegica), bei der in den Krusten tausende von Milben vorhanden sind. Ivermectin ist in Deutschland nicht zugelassen (Off-Label-Use) und daher nur über internationale Apotheken erhältlich.

### 6. Präzipitat-Schwefel

Sulfur praecipitatum wird bei Kindern in einer Konzentration von 2,5 %, bei Erwachsenen zu 6–10 % nach einem Vollbad lokal aufgetragen. Er ist so wirksam wie Benzylbenzoat. Er kann auch bei Kleinkindern und Schwangeren eingesetzt werden.

Die Trombidiose, auch Erythema autumnale, Erntebeiß oder Heukrätze genannt, wird durch Milbenlarven mehrerer Arten der Gattung Neotrombicula hervorgerufen. Diese Milben finden sich auf Gräsern. Befallen sind oft die Anliegeflächen enger Kleidung, Unterarme und Unterschenkel. Das klinische Bild und die Therapie unterscheiden sich von dem der echten Krätze nicht (siehe auch AVP 1/1999, Seite 11). Die Milben werden nicht von Mensch zu Mensch übertragen.

## FAZIT

Trotz zunehmender Berichte über Resistenzen gegen Permethrin (Infectoscab 5 %®) bleibt dieses Mittel immer noch Mittel der ersten Wahl zur Behandlung der Pediculosis capitis. Faszinierend ist das Konzept der physikalischen, für den Menschen atoxischen Beseitigung der Kopfläuse mit Dimeticon – diese Substanz ist es wert, trotz noch fehlender Bestätigungs-Studien eingesetzt zu werden.

Auch die Skabies wird in erster Linie mit Permethrin angegangen, das gut wirksame Allethrin Jacutin N®, Jacutin Pedicul Spray®, Spregal® ist, da lediglich als Spray verfügbar, nur begrenzt einsetzbar. Tritt die Krätze massenhaft auf (Altenheime u. ä.), oder liegt die hochinfektiöse Scabies crustosa vor, ist in erster Linie das innerlich zu verabreichende nur über die internationale Apotheke erhältliche Ivermectin (Off-Label-Use) indiziert.

## Literatur

Das umfangreiche Literaturverzeichnis kann beim Autor angefordert werden.

*Prof. Dr. med. Roland Niedner, Potsdam  
rniedner@t-online.de*

# Antiangiogenetische Therapie zur Behandlung der neovaskulären („feuchten“) altersabhängigen Makuladegeneration

Die altersabhängige Makula-Degeneration (AMD) ist in allen Industrienationen inzwischen die häufigste Ursache für eine Erblindung. Weltweit sind über 30 Millionen und allein in Deutschland nach aktuellen Schätzungen etwa 4,5 Millionen Menschen betroffen. Epidemiologische Studien weisen auf den exponentiellen Anstieg von Prävalenz und Inzidenz jenseits des 50. Lebensjahres hin, wobei angesichts der demographischen Entwicklung weiter mit einer deutlichen Zunahme zu rechnen ist. Die Angaben zur Prävalenz und Inzidenz variieren in der Literatur. Hinsichtlich der Prävalenz wird davon ausgegangen, dass unter der Frühform der Erkrankung ca. 20 % der 65- bis 74-jährigen und ca. 35 % der 75- bis 84-jährigen leiden, während von der Spätform unter den 65- bis 74-jährigen ca. 1 % und unter den 75- bis 84-jährigen ca. 5 % betroffen sind. Da die Spätstadien der Erkrankung mit einem Verlust der Lesefähigkeit und der selbständigen Lebensführung einhergehen, resultieren Pflegebedürftigkeit (und damit erhebliche Kosten) und eine gravierende Einschränkung der Lebensqualität. Alle Therapiekosten müssen vor diesem Hintergrund gesehen werden.

Basierend auf neuen Erkenntnissen zu pathogenetisch relevanten molekularen Mechanismen konnten in jüngster Zeit neue Therapieverfahren entwickelt werden, die Gegenstand dieser Übersicht sind.

## Ursachen und Manifestation

Bei der AMD handelt es sich um eine multifaktorielle, progrediente Erkrankung des zentralen Netzhaut/Pigmentepithel/Aderhaut-Komplexes, bei der sowohl genetische Determinanten als auch Umweltfaktoren eine Rolle spielen. Angeschuldigt werden u. a. eine starke Sonnenlichtexposition. Die *Frühstadien* der Erkrankung werden aufgrund der nur geringfügigen retinalen Funktionseinbußen vom Patienten kaum bemerkt. Daher ist eine routinemäßige Kontrolle

älterer Menschen durch den Augenarzt wichtig.

Im Spätstadium kommt es unbehandelt zur Degeneration der äußeren Netzhaut- und Aderhautschichten oder es entwickeln sich sekundäre Gefäßneubildungen aus der Aderhaut. Dies bezeichnet man als „feuchte“ Makuladegeneration. Für den Patienten bedeutet dies, dass er in der Mitte des Gesichtsfeldes nur noch einen grauen Fleck wahrnimmt und fixierte Dinge nicht mehr erkennen kann.

Bislang standen nur die thermische Laserkoagulation und die photodynamische Therapie (PDT) mit Verteporfin als Behandlungsmöglichkeit für bestimmte Ausprägungsformen der feuchten AMD zur Verfügung. In jüngster Zeit wurden v.a. pharmakologische Verfahren entwickelt, mit denen sich neue Perspektiven in der Therapie der AMD eröffnet haben. Bei den medikamentösen Ansätzen handelt es sich um Substanzen, die direkt in das Auge (intravitreal) appliziert werden müssen und die die Hyperpermeabilität und das Wachstum der Gefäßneubildungen unter der Netzhautmitte einschränken

## Antiangiogenese: Inhibition der biologischen Wirkung von VEGF (vascular endothelial growth factor) im Auge

Die Antiangiogenese als Behandlungsstrategie hat mittlerweile Eingang in die Therapie maligner Neoplasien gefunden (z. B. Bevacizumab bei metastasierendem Kolonkarzinom). Für die neovaskuläre AMD konnte gezeigt werden, dass der Wachstumsfaktor **VEGF** eine wichtige pathogenetische Rolle spielt. VEGF bindet selektiv an Rezeptoren auf der Oberfläche von Gefäßendothelzellen und induziert Gefäßneubildung, vermehrte Gefäß-Permeabilität und Entzündung. VEGF wird in mehreren *Isoformen* gebildet. Diese Unterformen unterscheiden sich im Expressionsmuster und in ihrer Funktion so-

wohl in physiologischen als auch in pathologischen Prozessen.

Die Induktoren für die vermehrte lokale Freisetzung im Bereich der Makula sind noch nicht eindeutig geklärt. VEGF kommt aber vermehrt in neovaskulären Membranen von AMD-Patienten vor. Hierauf basiert das Konzept, VEGF bei Patienten mit neovaskulärer AMD zu neutralisieren, um so den natürlichen Verlauf der Erkrankung zu beeinflussen.

Das erste Präparat, das 2004 in den USA die FDA-Zulassung zur Anwendung bei AMD erhielt, ist **Pegaptanib** (Macugen®) ein synthetisiertes Oligonukleotid, das als sog. Aptamer wie ein Antikörper wirkt und hochselektiv *eine* VEGF-Unterform (VEGF<sub>165</sub>) bindet. So wird das Andocken an die Rezeptoren der Gefäßendothelzellen und damit die Signalweiterleitung verhindert. Das Präparat wird alle sechs Wochen in den Glaskörper (intravitreal) injiziert.

In einer Phase-III-Studie mit über 1000 Patienten konnte gezeigt werden, dass die durch Pegaptanib induzierte Inaktivierung von VEGF dessen angiogene und permeabilitätsteigernde Wirkung unterdrücken kann, wobei letzterer Effekt offensichtlich im Vordergrund steht. Nach zwölf Monaten trat eine Stabilisierung (definiert als Verringerung der Sehschärfe von weniger als drei Zeilen auf einer standardisierten Lesetafel) bei 70 % der Pegaptanib-Gruppe gegenüber 55 % in der Kontrollgruppe auf ( $p < 0,001$ ), wobei eine Dosierung von 0,3 mg ausreichend war.

Eine tatsächliche Visusverbesserung (Visusgewinn  $\geq 3$  Zeilen) war allerdings nur selten zu beobachten: bei 6 % in der Versuchsgruppe gegenüber 2 % in der Kontrollgruppe. Während der zwölf Monate wurden acht Injektionen durchgeführt, wobei voraussichtlich auch danach noch weitere Verabreichungen notwendig sind, um den erzielten visusstabilisierenden Effekt zu erhalten.

**Ranibizumab** (= rhuFab V2; Lucentis®) als weiteres neues Präparat ist ein humanisiertes, therapeutisches Antikörperfragment, das selektiv *alle* VEGF-Isoformen neutralisiert (im Gegensatz zu Pegaptanib, das nur *eine* hemmt). Es liegen mittlerweile 24- bzw. 12-Monatsdaten aus mehreren Phase-III-Studien vor. MARINA ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde Phase III-Studie mit Scheininjektionskontrolle zur Wirksamkeit und Sicherheit von Ranibizumab bei Patienten mit minimal klassischer oder okkult feuchter AMD. Die Zweijahresdaten von MARINA zeigten, dass ungefähr 90 % der Patienten, die monatlich mit Ranibizumab behandelt wurden, die Sehkraft bewahrten (definiert als Verlust der Sehschärfe um weniger als 15 Buchstaben auf der ETDRS-Tafel (Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study), im Vergleich zu 53 % der Patienten in der Kontrollgruppe. Bei bis zu 33 % der mit Ranibizumab behandelten Patienten verbesserte sich die Sehkraft (definiert als Verbesserung um 15 oder mehr Buchstaben auf der ETDRS-Tafel), im Gegensatz zu 4 % der Patienten in der Kontrollgruppe. Mit Ranibizumab behandelte Patienten erreichten durchschnittlich eine Verbesserung der mittleren Sehschärfe um 6,6 Buchstaben. Bei Patienten, die die Scheininjektionen erhielten, verschlechterte sich die mittlere Sehkraft um durchschnittlich 14,9 Buchstaben.

ANCHOR ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde Wirkstoff-kon-

trollierte Phase-III-Studie, bei der Ranibizumab als monatliche intravitreale Injektion im Vergleich mit photodynamischer Therapie (PDT) mit **Verteporfin** (Visudyne®) bei Patienten mit vorwiegend klassischen choroidalen Neovaskularisationen infolge AMD angewendet wurde. Einjahresdaten von ANCHOR zeigten, dass ungefähr 95 % der Patienten, die mit Ranibizumab behandelt wurden, die Sehkraft bewahrten, im Vergleich zu 64 % der mit PDT behandelten Patienten. Bei bis zu 40 % der mit Ranibizumab behandelten Patienten verbesserte sich die Sehkraft, im Gegensatz zu 6 % der mit PDT behandelten Patienten. Weiterhin erreichten die mit Ranibizumab behandelten Patienten durchschnittlich eine Verbesserung der mittleren Sehschärfe um 11,3 Buchstaben. Bei Patienten, die eine PDT erhielten, verschlechterte sich die mittlere Sehkraft um durchschnittlich 9,5 Buchstaben.

Diese Daten zeigten erstmalig, dass eine Behandlungsmethode nicht nur den Sehkraftverlust verlangsamen kann, sondern auch bei einem hohen Anteil der Patienten zu einer Verbesserung der Sehkraft führt. Ranibizumab wurde im Januar 2007 in Deutschland zur Therapie der neovaskulären AMD zugelassen. Im Gegensatz zu den amerikanischen Therapieempfehlungen mit monatlicher Gabe von Ranibizumab wird (basierend auf einem mathematischen Modell) in der Fachinformation für die europäische Zulassung eine initiale Aufsättigung von

drei Injektionen, gefolgt von einer individuellen, visusabhängigen Erhaltungstherapie, empfohlen.

**Bevacizumab** (Avastin®), die Vorläufersubstanz des Antikörperfragments Ranibizumab, ist ein kompletter humanisierter monoklonaler Antikörper gegen alle humanen VEGF-Isoformen. Er ist zur Behandlung von metastasiertem Kolon- oder Rektumkarzinom in Kombination mit einer Chemotherapie zugelassen.

In Tierversuchen konnte gezeigt werden, dass eine systemische Anti-VEGF-Therapie die Ausbildung von choroidalen Neovaskularisationen verhindert. Der tierexperimentelle Nachweis eines Austritts von Fluoreszein-konjugiertem Bevacizumab aus Laser-induzierten choroidalen Neovaskularisationen nach intravenöser Gabe führte zur Initiierung einer offen, unkontrollierten Studie, in der Patienten mit subfovealen choroidalen Neovaskularisationen bei AMD mit **intravenös** verabreichtem Bevacizumab therapiert wurden. Ähnlich wie bei der intravitrealen Gabe von Ranibizumab erfuhr unter intravenöser Gabe von Bevacizumab drei von neun Patienten eine Verbesserung der Sehkraft von mindestens 15 Buchstaben.

Mittlerweile wird Bevacizumab auch **intravitreal** injiziert, und es wurden therapeutische Effekte in zahlreichen Fallserien bei der neovaskulären AMD beobachtet. Offensichtlich ist das Molekül

Tabelle 1: Wirksamkeit von Angiogenasehemmern bei feuchter AMD

Wirkstoff	Studie	Ereignis	Behandlungsgruppe	Kontrollgruppe	Nettoeffekt
<b>Pegaptanib</b>	VISION		Pegaptanib	Plazebo	
		Stabilisierung*	70 %	55 %	15 %
		Visusverbesserung*	6 %	2 %	4 %
<b>Ranibizumab</b>	MARINA		Ranibizumab	Plazebo	
		Stabilisierung *	90 %	53 %	37 %
	Visusverbesserung*	33 %	4 %	29 %	
	ANCHOR	Ranibizumab	PDT**		
		Stabilisierung*	95 %	64 %	31 %
Visusverbesserung*		40 %	6 %	34 %	

\* Definition siehe Text

\*\* Photodynamische Therapie mit Verteporfin



entgegen der ursprünglichen Annahmen nicht zu groß, um aus dem Glaskörperraum durch die Netzhaut zu diffundieren. Bevacizumab wird bereits in größerem Umfang intravitreal angewandt. Allerdings liegen Daten aus randomisierten Studien nicht vor, und es handelt sich in der Augenheilkunde folglich um einen ‚off-label-use‘ der Substanz. Anreize zur Anwendung dieser Substanz liegen in den sehr geringen Kosten für eine Injektion von Bevacizumab.

Eine vereinfachte Übersicht über die Therapie-Ergebnisse bietet Tabelle 1.

## Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW)

Was das UAW-Profil dieser Anti-VEGF-Therapie betrifft, so ist nach den bisherigen Daten von einer außerordentlich guten Verträglichkeit auszugehen.

Allgemein wäre bezüglich möglicher systemischer UAW der intravitrealen Anti-VEGF-Therapie beispielsweise eine ungünstige Wirkung auf die Regeneration nach kardialer Ischämie sowie peripherer Mangeldurchblutungskrankheiten denkbar. Systemische Nebenwirkungen wurden jedoch bislang bei keinem der mit Anti-VEGF-Präparaten behandelten Patienten beobachtet. Verdachtsmomente für eine höhere Inzidenz von Schlaganfällen nach intravitrealer Injektion von Ranibizumab zeigten sich in einer 6-Monats-Zwischenauswertung der SAILOR-Studie. Dieser Unterschied war nach sechs Monaten signifikant (1,2 % vs. 0,3 %;  $p = 0,02$ ), jedoch nicht nach neun Monaten. In einer Stellungnahme der FDA im Februar 2007 wurde bemerkt, dass die Rate von Schlaganfällen in beiden Dosis-Armen der SAILOR Studie niedriger war als in den Zulassungsstudien. Die FDA sah keine Notwendigkeit, die zugelassene Dosierung zu ändern, oder einen entsprechenden Hinweis einer besonderen Gefährdung in die Fachinformation aufzunehmen. Eine solche Beurteilung ergibt sich aus dem Vergleich der Inzidenz von Schlaganfällen in der für die AMD typischen Altersgruppe mit der Inzidenz von Schlaganfällen in den Behandlungsarmen der Zulassungsstudien für Ranibizumab. Allerdings ist zu bedenken, dass die Anti-

VEGF-Therapie mit allen bislang zur Verfügung stehenden Substanzen bei einem hohen Anteil der Patienten mit neovaskulärer AMD über viele Jahre erforderlich sein wird, und dass bislang nur Daten aus relativ kurzen Beobachtungszeiträumen zur Verfügung stehen. Dies gilt auch für potentielle okuläre Nebenwirkungen. VEGF als pleiotropes Zytokin besitzt vielfältige physiologische Funktionen, u. a. auch als Survival- und neurotroper Faktor. So wäre es denkbar, dass die Entstehung von Arealen mit geographischer Atrophie im Rahmen der AMD begünstigt werden könnte oder bestehende Atrophien sich rascher vergrößern. Bislang wurde dies jedoch nicht beobachtet.

Von der *intravenösen* Applikation von Bevacizumab wurde mittlerweile Abstand genommen, da hier z.T. schwerwiegende Nebenwirkungen auftreten können, wie in Studien zur systemischen Gabe bei onkologischen Krankheitsbildern gezeigt wurde. Das Risikoprofil einer intravitrealen Applikation ist hier in jedem Fall günstiger.

Netzhautablösungen und traumatische Katarakte liegen in ihrer Inzidenz unter 0,1 %, die Inzidenz von Endophthalmitiden wird bei einem Behandlungszeitraum von zwölf Monaten mit 1 % angegeben.

## Applikationsmöglichkeiten am Auge

Das menschliche Auge bietet hinsichtlich der pharmakologischen Therapie den Vorteil der lokalen Applikation, womit hohe Wirkspiegel am Zielgewebe (hier der Makula) erreicht und systemische Nebenwirkungen vermieden werden können.

Bei den vorgestellten Präparaten erfolgt derzeit eine Injektion in das Auge im Bereich der sog. Pars plana (ca. 4 mm vom Hornhautrand entfernt). An dieser Stelle bleibt im Augeninneren die Netzhaut unverletzt. Potentielle Gefahren sind die Verschleppung von Keimen in das Auge mit nachfolgender Endophthalmitis. Unter Beachtung aseptischer Techniken ist die Inzidenz dieser Komplikation jedoch sehr gering. Die Verletzung der Linse im Auge ist bei inadäquater Injektionstech-

nik theoretisch möglich. Die intravitrealen Injektionen sind für die Patienten anfangs erschreckend, jedoch zeigt die Erfahrung, dass diese von den Patienten sehr gut toleriert werden. Der Eingriff wird in örtlicher Betäubung (Tropfanästhesie) durchgeführt.

## Kosten

Ranibizumab (Lucentis®) ist in Deutschland zugelassen. Die Ampulle kostet ca. 1.500 Euro. Pegaptanib (Macugen®) kostet ca. 850 Euro. pro Injektion. Entschließt man sich zum Off-Label-Use von Bevacizumab (Avastin®) ergeben sich lediglich ca. 40 Euro Medikamentenkosten. Bei diesem bleibt zu beachten:

1. Es gibt für Avastin® keine am Auge geprüfte Darreichungsform
2. Der Hersteller haftet nicht für dem Medikament anzulastende Zwischenfälle
3. Es ist eine besonders sorgfältige Information des Patienten erforderlich
4. Im Zweifel könnte die Deckung eines Schadens durch die Berufshaftpflicht auf Schwierigkeiten stoßen

Für die Injektionsprozedur und die erforderliche Diagnostik werden z.T. unterschiedliche Preise verlangt (im allgemeinen zwischen ca. 200 – 400 Euro). Diese Kosten sind zu den reinen Medikamentenkosten zu addieren. Den Gesamtkosten sind die Kosten einer Pflege eines stark sehbehinderten alten Menschen gegenüberzustellen. Je nach Pflegestufe und Heim sind hier Kosten von 2.500 bis 4.000 Euro oder mehr pro Monat zu veranschlagen.

## Literatur

Literatur zu den publizierten Studiendaten zur VEGF-Inhibition bei neovaskulärer AMD (Auswahl 1–9)

1. Aisenbrey S, Ziemssen F, Volker M et al.: Intravitreal bevacizumab (Avastin) for occult choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2007; 245: 941–948.

2. Bashshur ZF, Haddad ZA, Schakal A et al.: Intravitreal bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: a one-year prospective study. *Am J Ophthalmol* 2008; 145: 249–256.
3. Brown DM, Kaiser PK, Michels M et al.: Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006; 355: 1432–1444.
4. Chakravarthy U, Adamis AP, Cunningham ET, Jr. et al.: Year 2 efficacy results of 2 randomized controlled clinical trials of pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2006; 113: 1508–1525.
5. Chen CY, Wong TY, Heriot WJ: Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration: a short-term study. *Am J Ophthalmol* 2007; 143: 510–512.
6. Gonzales CR: Enhanced efficacy associated with early treatment of neovascular age-related macular degeneration with pegaptanib sodium: an exploratory analysis. *Retina* 2005; 25: 815–827.
7. Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET, Jr. et al.: Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2004; 351: 2805–2816.
8. Kaiser PK, Brown DM, Zhang K et al.: Ranibizumab for predominantly classic neovascular age-related macular degeneration: subgroup analysis of first-year ANCHOR results. *Am J Ophthalmol* 2007; 144: 850–857.
9. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS et al.: Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006; 355: 1419–1431.

*Prof. Dr. med. Frank Faude, Baden-Baden*

*Prof. Dr. med. Frank G. Holz, Bonn  
frank.holz@ukb.uni-bonn.de*

## FAZIT

Mit der Behandlung der neovaskulären AMD durch VEGF-Inhibitoren wurde ein therapeutischer Durchbruch erreicht. Erstmals kann bei einem Großteil der Patienten ein Sehverlust verhindert und bei vielen sogar eine Sehverbesserung erzielt werden. Während **Pegaptanib** (Macugen®) und **Ranibizumab** (Lucentis®) nun in Deutschland zugelassen sind, wird die Applikation von Bevacizumab (Avastin®) vermutlich auf längere Sicht außerhalb der zugelassenen Indikatio-

nen („Off-Label-Use“) erfolgen. Geplant bzw. z.T. schon initiiert sind gegenwärtig in verschiedenen Ländern prospektive Vergleichsstudien zwischen Ranibizumab und Bevacizumab hinsichtlich Wirksamkeit, Sicherheit und Applikationshäufigkeit (bspw. CATT-Studie in den U.S.A.). Für alle Verfahren gilt und wird gelten, dass sie nur in einem relativ frühen Stadium der neovaskulären AMD greifen können. Jenseits dieses ‚windows of opportunity‘ treten im wei-

teren Verlauf der Erkrankung irreversible Funktionseinbußen der Netzhaut auf. Daher sind auch eine Aufklärung über Frühsymptome und eine regelmäßige augenärztliche Untersuchung zur Früherkennung von besonderer Bedeutung. Den Kosten dieser Therapie sind der Verlust an Lebensqualität bei erheblichem Sehverlust und die Kosten der Pflege alter stark sehbehinderter Menschen gegenüberzustellen.

## Rituximab beim Pemphigus

Der Pemphigus ist eine lebensbedrohliche blasenbildende Autoimmunerkrankung der Haut und Schleimhäute. Die Inzidenz der Erkrankung liegt in Mitteleuropa und Nordamerika bei 1 bis 5 Neuerkrankungen/1 Million Einwohner/Jahr. Anhand von klinischen, histologischen und immunpathologischen Merkmalen wird zwischen dem Pemphigus vulgaris, Pemphigus foliaceus und paraneoplastischen Pemphigus unterschieden. Allen gemeinsam ist das Auftreten von Autoantikörpern gegen desmosomale Strukturproteine (Desmogleine), wodurch es zum Verlust des intraepidermalen Zell-Zell-Kontaktes mit nachfolgender Blasenbil-

dung kommt. Die pathogenetische Bedeutung von Desmoglein-spezifischen Autoantikörpern beim Pemphigus ist im Tiermodell gesichert. Deren Spiegel korrelieren mit der klinischen Aktivität der Erkrankung. Die häufigste klinische Pemphigus-Variante, der Pemphigus vulgaris, ist durch zunächst in der Mundhöhle auftretende schmerzhafte Erosionen gekennzeichnet. Auch alle anderen Schleimhäute können betroffen sein. An der Haut zeigen sich schlaffe Blasen, die sich rasch in großflächige nässende Erosionen umwandeln. Vor der Verfügbarkeit synthetischer Glukokortikoide verlief der Pemphigus vulgaris fast immer letal, wo-

bei Sepsis und Elektrolytentgleisungen die Haupttodesursachen darstellten. Durch die Einführung von systemischen Glukokortikoide und anderen Immunsuppressiva konnte die Mortalität des Pemphigus reduziert werden. Heute stellen die Nebenwirkungen langjähriger Glukokortikoidanwendung die wichtigste Todesursache dieser Patienten dar. Deshalb besteht ein Bedarf an innovativen, effektiven und nebenwirkungsarmen Behandlungsoptionen für den Pemphigus.

Rituximab (MabThera®) ist ein monoklonaler rekombinant hergestellter murin-humaner Antikörper gegen das Zellober-

flächenantigen CD20. Dies ist ein Differenzierungsmarker, der von B-Lymphozyten exprimiert wird. Hämatopoetische Stammzellen im Knochenmark und Plasmazellen besitzen dagegen kein CD20-Antigen. Die Gabe von Rituximab resultiert in einer Deletion von CD20-positiven B-Zellen. Nach einigen Monaten kommt es zur Erholung zirkulierender B-Zellen, da die CD20-negativen hämatopoetischen Stammzellen unversehrt bleiben. Die Gesamt-IgG-Konzentration sowie die Spiegel von spezifischem IgG gegen Herpes simplex-Viren, Pneumokokken oder Tetanustoxoid bleiben unter dieser Therapie meist unverändert und werden durch langlebige Plasmazellen aufrechterhalten. Die Autoantikörper-produzierenden Plasmazellen sind jedoch gegenüber der Rituximabtherapie empfindlicher. Auf dieser Weise kann Rituximab eine langfristige Heilung B-Zell-vermittelter Autoimmunerkrankungen bewirken. Derzeit liegen positive Erfahrungen mit der Rituximabtherapie unter anderem bei M. Werlhof, M. Wegener, autoimmuner hämolytischer Anämie, Myasthenia gravis, systemischem Lupus erythematodes und membranöser Glomerulonephritis vor. Darüber hinaus ist Rituximab in Kombination mit Methotrexat für die Behandlung von Patienten mit Rheumatoider Arthritis zugelassen.

Mittlerweile liegen zwei prospektive Studien zum Einsatz von Rituximab beim Pemphigus vor. Ahmed et al. erzielten durch eine Therapie mit Rituximab in Kombination mit hochdosierten Immunglobulinen bei 9 von 11 Pemphigus-Patienten eine klinische Remission (1). Joly et al. zeigten, dass Rituximab in Kombination mit systemischen Glukokortikoiden bei 18 von 21 Patienten mit refraktärem Pemphigus zur klinischen Remission führte (2). Insgesamt wurde die Anwendung von Rituximab bis dato bei 93 Patienten mit Pemphigus veröffentlicht (Übersicht in (3)). Eine komplette dauerhafte Remission (Fehlen von klinischen Symptomen und zirkulierenden Autoantikörpern auch nach komplettem Absetzen der immunsuppressiven Therapie) wurde bei 43 Patienten (46 %) beobachtet. Bei 26 weiteren Patienten (28 %) konnte eine klinische Remission unter fortgesetzter Immunsuppression erreicht

werden. Achtzehn Patienten (19 %) zeigten eine klinische Besserung, jedoch keine komplette Abheilung des Pemphigus unter Rituximabtherapie. Sechs Patienten (6 %) waren gegenüber der Rituximab-Behandlung resistent. In eigenen Untersuchungen war die Ansprechrate des zuvor therapierefraktären Pemphigus auf Rituximab hoch (4). Es steht außer Frage, dass dieses Medikament eine wirksame Behandlungsoption des Pemphigus darstellt und einem wesentlichen Teil der Patienten die Perspektive einer dauerhaften Heilung eröffnet. Grundsätzlich sollte die Rituximab-Behandlung daher bei jedem Patienten mit einem therapierefraktären Pemphigus erwogen werden (3). Die „Schwere“ allein begründet bislang jedoch noch nicht den primären Einsatz – außer beim paraneoplastischen Pemphigus.

Die meisten Patienten mit Pemphigus erhielten vier Infusionen von Rituximab (jeweils 375 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche) im Abstand von einer Woche. Dieses Therapieschema wurde aus der Behandlung des B-Zell-Lymphoms übernommen, für das Rituximab ursprünglich zugelassen wurde. Für die Anwendung beim Pemphigus ist jedoch in der Zukunft eher das für die rheumatoide Arthritis zugelassene Behandlungsprotokoll (zwei Gaben von je 1000 mg Rituximab in Abstand von zwei Wochen) zu empfehlen. Zur Vermeidung von häufigen Infusionsreaktionen (Fieber, Schüttelfrost, Hypotonie, Übelkeit, Bronchospasmus, Urtikaria) während der Rituximab-Gabe sollte eine Prämedikation mit 10 mg Cetirizin, 1000 mg Paracetamol und 100 mg Prednisolon (letzteres nur bei Erstgabe) erfolgen. Zusätzlich müssen während der Rituximab-Infusionen Puls, Blutdruck und Temperatur engmaschig überwacht werden. Der klinisch fassbare Wirkungseintritt von Rituximab kann in der Regel nach 2 bis 3 Monaten erwartet werden. Aus diesem Grund wird Rituximab zunächst mit Glukokortikoiden, anderen Immunsuppressiva oder einer jeweils vorangehenden extrakorporalen Immunapherese kombiniert, die nach Wirkungseintritt von Rituximab im optimalen Fall komplett ausgeschlichen werden können. Die Kosten für einen Behandlungszyklus mit Rituximab betragen ca. 3.700,- Euro.

Auch wenn der Gesamt-IgG-Spiegel nach der Rituximabtherapie meist unverändert bleibt, gehören schwere Infektionen zu den wichtigsten potentiellen Nebenwirkungen bei Pemphigus-Patienten, die Rituximab erhalten. Zu den berichteten Komplikationen zählen insbesondere Sepsis, Pneumonie (einschließlich *P. carinii*-Pneumonie), bakterielle Arthritis, Pyelonephritis, persistierende Hypogammaglobulinämie und Zytomegalievirus-Infektion (3;4). Das Risiko infektiöser Komplikationen durch Rituximab scheint bei Pemphigus-Patienten deutlich höher zu liegen als bei Patienten mit Lymphomen, Rheumatoider Arthritis oder systemischem Lupus erythematodes. Dies ist möglicherweise darauf zurückzuführen, dass beim Pemphigus gleichzeitig hohe Dosen immunsuppressiver Medikamente verabreicht werden, und eine Infektion über die Hautläsion eher möglich ist. Denkbar ist auch eine zu hohe Einschätzung der tatsächlichen Komplikationsraten durch selektive Berichterstattung. Bislang wurden nämlich alle Pemphigus-Patienten, im Gegensatz z. B. zu Patienten mit Lymphomen, im Rahmen von kleinen unkontrollierten Studien mit Rituximab behandelt. Größere randomisierte Untersuchungen zur Rituximab-Anwendung beim Pemphigus sind daher notwendig.

## Literatur

1. Ahmed AR, Spigelman Z, Cavacini LA, Posner MR: Treatment of pemphigus vulgaris with rituximab and intravenous immune globulin. *N Engl J Med* 2006; 355: 1772–1779.
2. Joly P, Mouquet H, Roujeau JC et al.: A single cycle of rituximab for the treatment of severe pemphigus. *N Engl J Med* 2007; 357: 545–552.
3. Hertl M, Zillikens D, Borradori L et al.: Recommendations for the use of rituximab (anti-CD20 antibody) in the treatment of autoimmune bullous skin diseases. *J Dtsch Dermatol Ges* 2008; 6: 366–373.
4. Shimanovich I, Nitschke M, Rose C et al.: Treatment of severe pemphigus with protein A immunoabsorption, rituximab

and intravenous immunoglobulins. *Br J Dermatol* 2008; 158: 382–388.

*Iakov Shimanovich und Detlef Zillikens*

*Prof. Dr. med. Detlef Zillikens, Lübeck*

*detlef.zillikens@uk-sh.de*

## FAZIT

Der Pemphigus ist eine chronische lebensbedrohliche blasenbildende Autoimmundermatose, die durch bislang verfügbare immunsuppressive Therapien nur in Ausnahmefällen geheilt werden konnte. Neuere Arbeiten zeigen, dass der Anti-CD20 Antikörper Rituximab bei einem Teil der Pemphigus-Patienten durch die permanente Deletion autoreaktiver B-Zellklone zu einer dauerhaften Ausheilung der Erkrankung

führen kann. Die Behandlung ist teuer und kann durch Infektionen kompliziert werden. Diese Risiken gilt es gegen die Kosten und Nebenwirkungen einer lebenslangen Therapie mit Glukokortikoiden und anderen Immunsuppressiva abzuwägen. Eine Rituximab-Behandlung sollte bei jedem Patienten mit einem therapierefraktären Pemphigus in Betracht gezogen werden.

## Arzneimittel – kritisch betrachtet

### Der NuvaRing®, eine Verhütungsmethode

Kombinierte orale Kontrazeptiva (COC) werden in Deutschland von etwa einem Drittel aller Frauen im reproduktionsfähigen Alter angewandt. Ihre hohe Akzeptanz verdanken die Präparate insbesondere ihrer kontrazeptiven Sicherheit, ihrer relativ niedrigen Nebenwirkungsrate, ihrer Zyklusstabilität und ihrer Reversibilität. Für viele Frauen ist jedoch die erforderliche tägliche Einnahme ein Problem. Nicht selten kommt es zu Anwendungsfehlern durch Vergessen der rechtzeitigen Einnahme.

Die tägliche Einnahme ist bei dem neuen Präparat NuvaRing® nicht erforderlich. Wir hatten über diese Innovation bereits im Jahre 2003 berichtet (AVP 30, 4, November 2003), konnten aber aufgrund der damaligen Datenlage keine Empfehlung aussprechen. Heute, fünf Jahre später ergibt sich eine andere Sachlage:

Bei dem Vaginalring handelt es sich um ein kombiniertes Hormonpräparat zur Kontrazeption, das von der Anwenderin tief in die Vagina eingeführt wird. Er soll möglichst im hinteren Scheidengewölbe liegen, eine exakte Platzierung ist aber nicht erforderlich. Die Hormone befinden sich in einem flexiblen Ring aus Ethinylvinylazetat. Der Ring hat einen Durchmesser von 54 mm und eine Stär-

ke von 4 mm, er gibt täglich etwa 15 µg Ethinylestradiol und 120 µg Etonogestrel ab. Etonogestrel ist 3-Ketodesogestrel, der biologisch aktive Metabolit von Desogestrel. Die mittleren Serumspiegel für Ethinylestradiol betragen 19 pg/ml, maximal 35 pg/ml (1).

Als Vorteil des NuvaRing® kann man die gegenüber den COC weitgehend konstante Hormonabgabe ansehen. Während es bei COC zu täglichen Schwankungen der Serumspiegel kommt, sind die Ethinylestradiol- und Etonogestrelspiegel unter Anwendung des NuvaRing® weitgehend konstant. Weiterhin könnte als Vorteil gelten, dass durch die vaginale Applikation der first-pass-Effekt über die Leber vermieden wird.

Die kontrazeptive Wirkung des NuvaRing® besteht vor allem in der Unterdrückung der Follikelreifung und der Ovulation. Daneben kommt es durch die Gestagenwirkung zur Atrophie des Endometriums und zur Veränderung des Zervixschleims. Die Wirkungen entsprechen somit den Wirkungen der COC.

Üblicherweise wird der Ring von der Anwenderin in die Scheide eingelegt und nach 21 Tagen wieder entfernt. Nach einer 7-tägigen Anwendungspause, in

der es zur Abbruchblutung kommt, wird ein neuer Ring eingesetzt. Falls gewünscht, kann der Ring auch im Langzyklus angewendet werden. Er wird dann 28 Tage belassen, anschließend wird ohne Anwendungspause ein neuer Ring eingelegt. Während des Geschlechtsverkehrs kann der Ring in der Vagina verbleiben. In den meisten Fällen wird der Ring vom Partner nicht wahrgenommen bzw. nicht als störend empfunden. Der Ring kann aber auch vor dem Verkehr entfernt werden. Er sollte dann nach spätestens drei Stunden wieder eingesetzt werden.

In verschiedenen Studien wurde die kontrazeptive Sicherheit des NuvaRing® untersucht (2–4). Der beobachtete Pearl-Index (Schwangerschaften pro 100 Frauenjahre) war mit ca. 1,2 dem der COC vergleichbar, bei vorschriftsmäßiger Anwendung betrug der Pearl-Index 0,77.

Die Akzeptanz des NuvaRing® wird in den verfügbaren Studien als hervorragend angegeben. Vermutlich gilt das aber nur für diejenigen Anwenderinnen, die keine grundsätzlichen Einwände gegen die erforderliche Manipulation und gegen einen dauerhaft vorhandenen Fremdkörper in der Vagina haben.

Auf Grund der konstanten Hormonspiegel kommt es im Vergleich zu COC seltener zu irregulären Blutungen, die Rate wird mit 5,5 % angegeben. In erster Linie handelt es sich dabei um Spotting. Mit der Dauer der Anwendung nimmt die Häufigkeit irregulärer Blutungen ab. Zu regulären Blutungen kommt es in 98 bis 99 % der Zyklen, die mittlere Blutungsdauer beträgt ca. 5 Tage.

Als unerwünschte Wirkungen werden am häufigsten Kolpitis (13,7 %), Fluor (5,9 %) und Kopfschmerzen (11,8 %) angegeben. Insgesamt wurde die Anwendung von knapp 30 % der Frauen vorzeitig beendet. Gelegentlich kommt es zum Herausfallen des Ringes. In diesem Fall sollte der Ring spätestens nach 3 Stunden erneut eingesetzt werden. Zum Verlust kam es bei einigen Frauen während des Geschlechtsverkehrs.

In einer Studie an 1.145 Frauen kam es bei 20 Frauen mit zuvor unauffälliger Zervixzytologie nach Anwendung des Nuva-Ring® zum PAP III, bei einer zum PAP IVa (5). Da es auch unter Einnahme von COC zu einer erhöhten Rate von Zervixkarzinomen kommt, ist ein ausgeprägter Einfluss auf die Zervixzytologie bei unmittelbarem Kontakt von Ring und Portiooberfläche nicht auszuschließen.

Die Stellungnahme der WHO zu Risiken des NuvaRing® entspricht im Wesentlichen der Stellungnahme für COC. Es wird jedoch betont, dass bisher nur Stu-

dien des Herstellers vorliegen und dass längere Erfahrungen abgewartet werden müssen (6).

## Literatur

1. van den Heuvel MW, van Bragt AJ, Alnabawy AK, Kaptein MC: Comparison of ethinylestradiol pharmacokinetics in three hormonal contraceptive formulations: the vaginal ring, the transdermal patch and an oral contraceptive. *Contraception* 2005; 72: 168–174.

2. Dieben TO, Roumen FJ, Apter D: Efficacy, cycle control, and user acceptability of a novel combined contraceptive vaginal ring. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 585–593.

3. Oddsson K, Leifels-Fischer B, de Melo NR et al.: Efficacy and safety of a contraceptive vaginal ring (NuvaRing) compared with a combined oral contraceptive: a 1-year randomized trial. *Contraception* 2005; 71: 176–182.

4. Roumen FJ, op ten Berg MM, Hoomans EH: The combined contraceptive vaginal ring (NuvaRing): first experience in daily clinical practice in The Netherlands. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2006; 11: 14–22.

5. Roumen FJ, Apter D, Mulders TM, Dieben TO: Efficacy, tolerability and acceptability of a novel contraceptive vaginal ring releasing etonogestrel and ethinyl oestradiol. *Hum Reprod* 2001; 16: 469–475.

6. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use. 3. Aufl.; Genf: World Health Organization, 2004.

*Prof. Dr. med. Bernd Hinney, Göttingen  
bhinney@med.uni-goettingen.de*

## FAZIT

Der NuvaRing® ist ein den kombinierten oralen Kontrazeptiva (COC) vergleichbares Präparat. Der Ring gibt nach Einlage in die Vagina Ethinylestradiol und Etonogestrel ab und wirkt in erster Linie ovulationshemmend. Vorteil der vaginalen Applikation ist insbesondere die Verminderung von Anwendungsfehlern, eine tägliche Einnahme ist nicht erforderlich. Hinzu kommen Vorteile durch bessere Zykluskontrolle auf Grund der konstanten Hormonspiegel und die Vermeidung des first-pass-Effekts über die Leber. Der Pearl-Index entspricht dem der COC. Nachteilig sind die durch den Ring verursachten lokalen Reaktionen der Vagina und die erforderlichen Manipulationen im Genitalbereich. Studien zur Langzeitsicherheit liegen bisher nicht vor. In erster Linie ist der NuvaRing® für Frauen geeignet, die Probleme mit der regelmäßigen COC-Einnahme haben, u. a. gilt dies auch für Schichtarbeiterinnen und für Flugpersonal. Als weiterer Grund für die Verordnung wird die gegenüber COC bessere Zykluskontrolle genannt. Jedoch beendeten fast ein Drittel der Teilnehmerinnen einschlägiger Studien die Anwendung der Methode aus unterschiedlichen Gründen.

## Quo vadis, Acomplia® (Rimonabant)?

Die Adipositas entwickelt sich besonders in Industrieländern zur Epidemie (1), und die Kosten der Behandlung von Folgeerkrankungen belasten das Gesundheitssystem. Daher liegt der Wunsch nach einer effektiven und sicheren Therapie nahe. Im Januar 2007 wurde in der AVP bereits über Rimonabant, den ersten zugelassenen Vertreter der Gruppe der Cannabinoid-1-Rezeptorantagonisten zur Behandlung der Adipositas, mit der

Schlussfolgerung berichtet, dass „die Verordnung von Rimonabant nicht empfohlen werden [kann], da die Effekte auf die Gewichtsabnahme eher gering und kurzdauernd sind“. Außerdem „[liegen] über die unerwünschten Arzneimittelwirkungen, insbesondere bei Langzeitanwendung, nur spärliche Erfahrung [vor]“ (2). Bedeutsame unerwünschte Wirkungen sind depressive Verstimmungen bis hin zum Suizid (3).

Rimonabant wirkt im Endocannabinoidsystem des Körpers durch selektive Blockade des Cannabinoid-1-Rezeptors (CB-1-Rezeptor). Für das Endocannabinoidsystem sind bis zu diesem Zeitpunkt nur zwei Rezeptoren, der Cannabinoid-1- und der Cannabinoid-2-Rezeptor (CB-2) bekannt. Der CB-2-Rezeptor wird auf hohem Niveau in B- und natürlichen Killerzellen exprimiert und scheint immunologische Funktionen zu erfüllen (4). Der

CB-1-Rezeptor befindet sich hauptsächlich im Gehirn, dort zum Beispiel in der Hypophyse und dem Hypothalamus, wo er endokrine Funktionen beeinflusst. In mesolimbischen Arealen werden durch den CB-1-Rezeptor die belohnenden Eigenschaften der Nahrungsaufnahme moduliert. Auch in peripheren Geweben wie Adipozyten und Hepatozyten, in welchen seine Aktivierung die Lipogenese zu begünstigen scheint, ist er vorhanden (5, 6). Psychotrope Effekte einer Aktivierung des CB-1-Rezeptors sind komplex. Es liegen gute epidemiologische Hinweise vor, dass der Langzeitkonsum von Cannabis, dessen Hauptwirkstoff als Cannabinoidrezeptoragonist fungiert, Psychosen auslösen kann (7). Auch werden CB-1-Rezeptoragonisten immer wieder als potentielle Leitstrukturen für neuartige Antidepressiva diskutiert (8, 9). Vor diesem Hintergrund ist ein Zusammenhang zwischen der Gabe eines CB-1-Rezeptorantagonisten und dem Entstehen einer Depression oder schlimmstenfalls der Provokation eines Suizides gut zu verstehen.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Rimonabant wurden kürzlich in einer Metaanalyse (10) erneut bewertet. Die Ergebnisse sollen im folgendem kurz dargestellt werden, um einen besseren Überblick über die Sicherheit des Arzneimittels zu gewinnen. Alle vier Studien des vom Hersteller gestützten RIO-Programmes (Rimonabant in Obesity) wurden untersucht (RIO-Europe, RIO-Lipids, RIO-North America, RIO-Diabetes). In die Metaanalyse wurden insgesamt 4.105 Patienten mit Placebo und mit der üblichen Tagesdosis von 20 mg Rimonabant eingeschlossen.

Bezüglich der Effektivität der Therapie ergab sich folgendes Bild. Nach einem Jahr der Behandlung mit Rimonabant wurde eine um 4,7 kg (95 % Konfidenzintervall (KI): 4,5–5,3 kg;  $p < 0,0001$ ) größere Gewichtsreduktion erzielt als unter Placebo. Für Patienten unter Rimonabant war eine zehnpromtente Gewichtsreduktion fünfmal wahrscheinlicher als unter Placebo (OR = 5,1 (95 % KI:3,6–7,3);  $p < 0,0001$ ). Auf Basis der durchschnittlichen Anzahl von Respondern, definiert als Patienten mit einer zehnpromtente Ge-

wichtsreduktion im Rimonabant- und Placeboarm (639 [26 %] und 106 [7 %]), entspricht dies einer Number Needed to Treat (NNT) von 6 (95 % KI: 4–8).

Rimonabant verursachte mehr unerwünschte Ereignisse als Placebo (OR:1,4 (95 % KI: 1,13–1,6);  $p < 0,0007$ ; Number Needed to Harm (NNH): 25 (95 % KI: 17–58)) und 1,4-fach häufiger (OR: 1,4 (95 % KI: 1,03–1,98);  $p = 0,03$ , NNH: 59 (95 % KI: 27–830)) schwere unerwünschte Ereignisse. Außerdem brachen Patienten unter Rimonabant die Studie 2,5-mal häufiger (OR:2,5 (95 % KI: 1,23–5,12);  $p = 0,01$ ; NNH: 49 (95 % KI: 19–316)) aufgrund von depressiven Stimmungsstörungen und 3-mal häufiger (OR: 3,0 (95 % KI: 1,1–8,4);  $p < 0,03$ ; NNH: 166 (95 % KI 47–3716)) aufgrund von Angstgefühlen ab.

Die Autoren der Metaanalyse geben zu bedenken, dass diese Zahlen noch unterschätzt sein könnten, da in den RIO-Studien depressive Verstimmung ein Ausschlusskriterium war, und daher die Ergebnisse in einer allgemeinen Patientenpopulation noch höher ausfallen könnten. Sie kamen daher zu der Schlussfolgerung, dass erhöhte Aufmerksamkeit für die potentiell schweren psychiatrischen Störungen zu empfehlen sei.

Seit der Veröffentlichung in AVP 1/2007 vor über einem Jahr zum Thema Rimonabant (2) haben sich sowohl die europäische Zulassungsbehörde (EMA) als auch die Zulassungsbehörde der Vereinigten Staaten von Amerika (FDA) mit dem Arzneistoff beschäftigt. Das zuständige Beratergremium der FDA stimmte am 13.06.07 einstimmig *gegen* die Zulassung von Rimonabant zur Gewichtsreduktion. Die Basis dieser Entscheidung stellte eine verblindete Auswertung verschiedener Studien dar, in denen Rimonabant 20mg bei insgesamt knapp 15.000 Patienten verwendet wurde (3). Hauptbedenken waren zum einen die Hinweise auf psychiatrische und neurologische Störungen und zum anderen Befürchtungen über die Zunahme der Suizidalität unter behandelten Patienten (11). Als Konsequenz hat der Hersteller den Zulassungsantrag in den USA zurückgezogen. Die EMA reagierte am 13.07.07

auf diese Entscheidung der FDA mit einer Änderung der „Summary of Product Characteristics“ (12). Depression wurde als Kontraindikation für die Verschreibung eingefügt und wichtige Warnungen in Bezug auf die Entwicklung depressiver Verstimmung aufgenommen. Das Nutzen-Risikoverhältnis wurde von der EMA allerdings nach wie vor als positiv bewertet (13).

Auch die Ergebnisse der kürzlich im JAMA veröffentlichten STRADIVARIUS Studie (14, siehe auch Kommentar 15) deuten in die gleiche Richtung: Von insgesamt 676 Patienten, welche die Studie beendeten, nahmen jene der Verumgruppe (20mg Rimonabant, einmal täglich) in achtzehn Monaten durchschnittlich 4,3 (95 % KI: 5,1–3,5) kg ab, während es in der Placebogruppe nur 0,5 (95 % KI: -1,3–0,3) kg waren. Der primäre Endpunkt der Studie, eine signifikante Senkung des PAV (Prozentuale Änderung des Atheromvolumens, ein Surrogatparameter zur Bewertung der Progression der Atherosklerose und damit der koronaren Herzkrankheit) wurde nicht erreicht. Psychiatrische Störungen traten unter Rimonabant häufiger auf (43,4 % vs 28,4 %,  $p < .001$ ), insbesondere Depressionen.

Könnte man die positiven Effekte eines Cannabinoidrezeptor-Antagonisten auf das Essverhalten bei übergewichtigen Patienten von den Effekten auf das Erleben und Verhalten durch chemische Modifikation des Wirkstoffes trennen, hätte man vielleicht einen besseren Arzneistoff zur Behandlung der Adipositas zur Hand. Zu bedenken ist jedoch, dass für das Endocannabinoidsystem trotz intensiver Forschung bis jetzt nur zwei Rezeptoren bekannt sind (CB-1 und CB-2), und der CB-1 Rezeptor, durch dessen Blockade die pharmakologisch gewünschte Wirkung von Rimonabant hervorgerufen wird, die wahrscheinlich aber auch für die unerwünschte psychotrope Wirkung verantwortlich ist (16). Vielleicht lassen sich zukünftig Cannabinoid-1-Subrezeptoren entdecken, die dann einen Ausgangspunkt für einen selektiveren Therapieansatz liefern und dann auch ein besseres Sicherheitsprofil besitzen würden. Beispiele liegen bei anderen Arzneistoff-

klassen vor, z. B. den Betarezeptorenblockern oder bei Arzneistoffen, die das serotoninerge System beeinflussen.

Rimonabant kann nicht zu Lasten der GKV verordnet werden (zur ausführlichen Diskussion der Entscheidung des G-BA siehe (17)). Die Tagestherapiekosten be-

laufen sich auf ca. 3,30 Euro welche zumindest von Patienten in der gesetzlichen Krankenkasse, selber zu zahlen sind.

## Literatur

Die Ziffern im Text beziehen sich auf das ausführliche Literaturverzeichnis,

welches bei der Autorin nachgefragt werden kann.

*Cand. rer. nat. Sergej Ramusovic und Prof. Dr. med. Stephanie Läer, Düsseldorf*

*Stephanie.laer@uni-duesseldorf.de*

## FAZIT

Während eine (bescheidene) Wirksamkeit von Rimonabant wohl bestehen dürfte, bleiben die schon vor einem Jahr in dieser Zeitschrift geäußerten Bedenken bezüglich der Verschreibung unverändert bestehen. Aufgrund der zweifelhaften Sicherheit einer Rimonabant-Thera-

pie kann die Verschreibung weiterhin nicht empfohlen werden. Entschließt sich ein Arzt trotz dieser Bedenken für Rimonabant, ist erstens eine sorgfältige Anamnese bezüglich einer Depression oder depressiver Episoden zu erheben und bei nur geringen Hinweisen die Me-

dikation zu unterlassen; zweitens muss der Patient in kurzen Abständen bezüglich evtl. auftretender depressiver Verstimmungen befragt und untersucht werden.

## Aus der Praxis – Für die Praxis

### Aut-idem oder auch: Chaos perfekt

Eine 74-jährige terminal niereninsuffiziente Patientin wird wegen einer tiefen Beinvenenthrombose mit Phenprocoumon (Marcumar®) antikoaguliert. Da ein wahrscheinlich gleichwertiges preiswerteres Generikum zur Verfügung steht, wird auf Marcuphen® umgestellt und der Patientin ein entsprechender Medikamentenplan ausgehändigt. Die Patientin leidet unter zahlreichen Nebenerkrankungen, und die Tabletteneinnahme wird durch Angehörige kontrolliert. Diese werden ebenfalls informiert.

Da eine Shuntanlage geplant ist, wird das Marcuphen® pausiert und wiederum ein Medikamentenplan mitgegeben. Im roten „Marcumarpass“ wird zudem die Tabletteneinnahme auf 0 gesetzt. Eine überbrückende Antikoagulation mit Heparin soll begonnen werden. Es fällt jedoch auf, dass die INR nicht abfällt. Auch nach zweiwöchiger Pause ist die INR immer noch > 2. Daraufhin erhält die Patientin Vitamin K zunächst oral und dann i. v. (Konaktion®). Mit den Angehörigen wird mehrfach telefoniert, diese geben an, dass die Patientin sicher kein Marcumar®

oder Marcuphen® mehr einnehme. Langsam beginnt die INR zu fallen und die Patientin kann schließlich operiert werden.

Nach Entlassung aus dem Krankenhaus wird wieder mit der oralen Antikoagulation begonnen. Die Patientin wird innerhalb von zehn Tagen wieder in einen guten INR-Bereich gesenkt. Bei der nächsten Kontrolle ist die INR größer > 9, die Medikamentengabe wird wieder pausiert (neuer Medikamentenplan, zusätzlich Eintrag der Pause ins rote „Marcumarbüchlein“ und telefonische Information der Angehörigen). Die INR ist jedoch nach zehn Tagen Pause immer noch bei 3,6–7,3. Daraufhin wird die Patientin gebeten, ihre ganzen Tabletten von zu Hause in eine Plastiktüte zu packen und mitzubringen.

Bei der genauen Durchsicht findet man ein Medikament, das so auf keinem Tablettenplan steht: Phenprocoumon®. Es wurde vom Apotheker im Rahmen der „Aut-idem-Regelung“ substituiert und von der Patientin trotz Einnahmepause im Marcumarpass und auf dem Medikamentenplan weiter eingenommen. Glück-

licherweise kam es zu keiner lebensbedrohlichen Blutung.

Dieses Beispiel zeigt, dass die „Aut-idem-Regelung“ insbesondere für ältere Patienten lebensgefährlich sein kann. Wie soll die Therapietreue überwacht werden, wenn die Namen der Medikamente auf dem Einnahmeplan und der Tabletten-schachtel nicht übereinstimmen? Kaum ein Patient kann verstehen, dass Amlodipin Heumann® den gleichen Wirkstoff enthält wie Amlodipin Heumann®. Sie nehmen dann das verordnete Medikament gar nicht oder doppelt ein. Solche Beispiele kennt jeder Allgemeinarzt.

Die Substitutionsregel bedroht das Leben von Patienten. Wie kann man sie stoppen? Viele Kollegen wären durchaus damit zufrieden, nur den Wirkstoff aufzuschreiben, da man bei dem Rabattchaos ohnehin nicht mehr nachvollziehen kann, was für ein Medikament der Patient bekommt. Der Apotheker müsste dann allerdings den vom Arzt mitgegebenen Medikamentenplan in das wirklich ausgegebene Präparat umändern. Oder soll

man dem Patienten einen Behandlungsvorschlag mitgeben, der Patient geht damit zur Krankenkasse und diese sagt, was sie davon wirklich bezahlen will? Beides wenig praktikable Vorschläge. Die Situation jetzt ist jedoch unerträglich und gefährdet die Patienten. Sie setzt darüber hinaus den Arzt unkalkulierbaren Haftungsrisiken aus. Stoppt er jedoch die

Substitution durch Ankreuzen des „Autidem“-Kästchens, läuft er Gefahr, in Regress genommen zu werden. Denn wie soll er später beweisen, dass der Patient unbedingt sein ursprünglich angekreuztes Medikament hätte nehmen müssen?

*Dr. med. Michael Zieschang, Darmstadt  
mzieschang@alicepark.de*

## FAZIT

Die Substitutionsregel gefährdet Patienten und ist für den Arzt mit erheblichen Haftungsrisiken verbunden. Sie muss geändert werden.

## In eigener Sache

# Terminhinweis: Veranstaltung der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft im Rahmen des 33. Interdisziplinären Forums der Bundesärztekammer

10. Januar 2008

Thema V

9.00–12.30 Uhr

„Geschlechtsspezifische Arzneimitteltherapie“

Hotel Aquino  
Hannoversche Straße 5  
Berlin

### Themen und Referenten

#### Moderation

Prof. Dr. med. Wolf-Dieter Ludwig,  
Berlin

#### Pharmakoepidemiologischer Hintergrund der geschlechtsspezifischen Arzneimitteltherapie

Prof. Dr. med. Ulrich Schwabe,  
Heidelberg

#### Tatsächliche und behauptete Wirkungen und Risiken menopausaler Hormontherapie

Prof. Dr. med. Martina Dören,  
Berlin

#### Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Pharmakotherapie

Prof. Dr. med. Petra A. Thürmann,  
Wuppertal

#### Geschlechtsspezifische Aspekte der Arzneimitteltherapie in der Psychiatrie

PD Dr. med. Stephanie Krüger,  
Berlin

#### Geschlechtsspezifische Aspekte der Arzneimitteltherapie in der Kardiologie

Prof. Dr. med. Vera Regitz-Zagrosek,  
Berlin